

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N^o 502

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mardi 12 juillet 1898, à 1 heure

Par M. D'AVELLAR

Né à Lisbonne, le 11 avril 1866

LES THÉORIES DE L'IMMUNITÉ

REVUE CRITIQUE

Président : M. CHANTEMESSE, professeur.

Juges : MM. DEBOVE, professeur.

GLEY et THOINOT, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1898

502

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mardi 12 juillet 1898, à 1 heure

Par M. D'AVELLAR

Né à Lisbonne, le 11 avril 1866

LES THÉORIES DE L'IMMUNITÉ

REVUE CRITIQUE

Président : M. CHANTEMESSE, professeur.

Juges : MM. DEBOVE, professeur.

GLEY et THOINOT, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

45, RUE CACINE, 45

1898



FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	Professeurs	M. BROUARDEL
		MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale	{	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale		DEBOVE.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE.
Histologie		CORNIL.
Opérations et appareils		MATHIAS DUVAL
Matière médicale et pharmacologie		TERRIER.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		LANDOUZY
Médecine légale		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée		LABOULBENE.
		CHANTEMESSE.
		POTAIN.
Clinique médicale	{	JACCOUD.
		HAYEM.
		DIEULAFOY.
		GRANCHER.
Maladie des enfants		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux		TILLAUX.
		BERGER.
Clinique chirurgicale	{	DUPLAY.
		LE DENTU
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON.
Clinique ophthalmologique		PANAS.
Clinique d'accouchements	{	N.
		PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	GAUCHER	MARIE	SEBILEAU
ALBARRAN	GILBERT	MÉNÉTRIÉR	THIERRY
ANDRÉ	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT
BAR	TOURETTE	NETTER.	TUFFIER
BONNAIRE	GLEY	POIRIER, chef des	VARNIER
BROCA	HARTMANN	travaux anatomi-	WALTHER
CHARRIN	HEIM	ques.	WEISS
CHASSEVANT	LEJARS	RETTÉRIER	WIDAL
DELBET	LETULLE	RICARD	WURTZ
	MARFAN	ROGER	

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR THOMAZ DE SOUZA ROZA

Ministre de Portugal, à Paris.

Grand officier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR JOZÉ MARIA EÇA DE QUEIROZ

Consul de Portugal, à Paris.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PERE

A MA SŒUR ET A SON MARI

A MA FEMME ET A MON FILS

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ CHANTEMESSE

Médecin des hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

MON CHER MAÎTRE,

C'est à vous que je dois le sujet de cette thèse, dont vous me faites en outre l'honneur d'accepter la présidence.

C'est grâce à vos conseils que j'ai pu éviter certaines erreurs qui s'étaient glissées dans ce travail.

Cette nouvelle preuve de bienveillance, que vous me donnez aujourd'hui, ne me surprend plus, Mon cher Maître : Vous m'y avez habitué depuis longtemps, mais à chaque fois j'y suis tout aussi sensible.

Il me serait en effet difficile d'oublier que, depuis quatre ans, c'est entièrement sous votre direction, d'abord au laboratoire de la Faculté et plus tard à celui de l'hôpital Bastion 29, où j'étais aussi votre externe, que j'ai fait mon éducation bactériologique ; que ce sont vos idées, vos théories que je me suis assimilées ; que c'est vous qui avez su transformer, en un tout homogène, mes connaissances médicales acquises à différentes sources.

Il me serait plus difficile encore d'oublier la preuve d'estime que vous m'avez donnée en me faisant votre préparateur particulier, en me confiant le plan de vos

travaux, en me permettant enfin de partager vos espérances, que vous avez aujourd'hui pleinement réalisées.

De tout cela je vous suis très reconnaissant, mais je le suis encore davantage de la grande amitié que vous m'avez toujours témoignée et que, si elle vous a fait pour moi le Maître le plus cher, vous a aussi acquis

L'élève le plus sincèrement dévoué.

ED. D'AVELLAR.

A MES MAÎTRES,

A tous mes Maîtres, dans les Hôpitaux, Cliniques et Laboratoires, j'adresse ici mes sincères remerciements.

Tous m'ont toujours accueilli avec une grande bonté et plusieurs m'ont donné des marques d'un intérêt véritable.

A tous je suis redevable, à des degrés différents, des notions théoriques et pratiques, que j'ai pu acquérir au cours de mes études médicales.

En Clinique Médicale, je suis heureux de compter parmi mes Maîtres : *en médecine générale*, Messieurs les Professeurs *Cornil* et *Germain Sée* ; *Gaucher*, professeur agrégé ; *Béclère* et *Guyot*, médecins des hôpitaux ; et *Gaston Lyon*, ancien chef de clinique de la Faculté ; *en maladies vénériennes et de la peau*, MM. le Professeur *Fournier* ; *Gaucher*, professeur agrégé et médecin des hôpitaux ; *Brocq* et *Tennesson*, médecins des hôpitaux ; *en maladies nerveuses et mentales*, MM. *Gilles de la Tourette* et *Marie*, professeurs agrégés et médecins des hôpitaux ; *en maladies des enfants*, MM. le Professeur *Grancher*, *Marfan*, professeur agrégé et médecin des hôpitaux.

En Clinique Chirurgicale, je suis non moins honoré de me dire l'élève : *en chirurgie générale*, de MM. les Pro-

fesseurs *Duplay* et *Tillaux*; *Polaillon* et *Leguen*, professeurs agrégés et chirurgiens des hôpitaux; *Souligoux*, chirurgien des hôpitaux; en chirurgie obstétricale, MM. *Bar*, professeur agrégé, accoucheur des hôpitaux; *Dubrisay*, chef de clinique obstétricale de la Faculté, et *Perret*, moniteur de la Faculté; en chirurgie spéciale MM. *Bonnaire*, professeur agrégé, accoucheur des hôpitaux (gynécologie); D^r *Richer*, dentiste des hôpitaux (art dentaire et maladies de la bouche); D^r *Denos* (voies urinaires); D^r *Galezowski* (maladies des yeux); D^r *Natier* (oreilles, nez et gorge).

Dans les différents laboratoires, je dois remercier MM. *F. Vidal*, professeur agrégé, médecin des hôpitaux, qui s'est toujours montré, à mon égard, d'une bienveillance extrême, D^r *F. Bezançon*, chef du laboratoire de la Clinique de la Faculté, à la Pitié, D^r *Segall*, moniteur du laboratoire de Pathologie comparée et expérimentale de Monsieur le Professeur Chantemesse; et *Contremoulin*, chef du laboratoire de radiographie de Monsieur le Professeur *Guyon*, à l'hôpital Necker.

Enfin j'adresse tout particulièrement mes remerciements à MM. *Desmoulin*, chirurgien des hôpitaux, et *Paul Delbet*, prosecteur de la Faculté et ancien assistant de consultation chirurgicale à l'hôpital Tenon, dont j'ai été l'externe en dernier lieu.

LES THÉORIES DE L'IMMUNITÉ

(Revue Critique)

CHAPITRE I

PROLÉGOMÈNES.

De tous temps l'aspiration de l'humanité a été d'échapper aux souffrances et aux dangers de l'inévitable maladie.

Le désir d'être réfractaire apparut aussitôt comme conséquence immédiate de cette aspiration et ce souhait était vraiment humain.

Pouvoir braver impunément le mal, n'était-ce pas une ambition plausible, rationnelle, qui venait flatter en même temps et l'amour du bien-être, inné chez toute créature et l'amour-propre de l'homme, dans ce qu'il a de plus sensible, la force et la beauté physiques ? Quoi d'étonnant alors qu'à toutes les époques, les hommes aient eu ce point de mire.

De nos jours même les efforts des médecins actuels ne tendent que vers ce but : rendre l'organisme réfractaire

aux maladies infectieuses, soit en conservant à cet organisme son immunité naturelle, soit en la lui faisant acquérir, en la provoquant au besoin.

Le problème est ardu, plein d'imprévus, de difficultés, d'inconnues.

Peut-être même cet idéal ne sera jamais atteint, et restera à l'état d'utopie médicale. Qu'importe ! Dans la science c'est à l'utopie que l'on doit les plus grandes et les plus fertiles découvertes.

La recherche de la pierre philosophale nous a donné la chimie, celle de la quadrature du cercle est l'origine du développement des mathématiques et le problème du mouvement perpétuel a créé la mécanique moderne. L'étude de l'Immunité, quoique récente, est déjà féconde en travaux de haute valeur.

D'ailleurs l'immunité n'existe-t-elle pas naturellement, et une connaissance plus complète des lois biologiques ne nous permettra-t-elle pas un jour d'en dévoiler complètement le secret ?

L'immunité naturelle ou acquise devait forcément, dans ses manifestations, frapper les esprits observateurs : c'est ce qui arriva. Depuis longtemps on savait que certaines personnes, certaines familles échappaient à certaines maladies, auxquelles d'autres individus ne résistaient pas. L'histoire des épidémies était remplie de cas semblables. On voyait employer, au soulagement des malades, des gens qualifiés de réfractaires ou ceux qui, ayant subi une première atteinte du mal, pouvaient de ce fait affronter à l'avenir tout contagion sans aucun danger.

L'Immunité naturelle semblait un don spécial octroyé

par les divinités, quelque chose de supérieur, d'insaisissable sur laquelle la volonté humaine n'avait pas de prise.

Mais l'Immunité acquise paraissait plus accessible : c'était comme une espèce de récompense accordée à une souffrance endurée.

Dès lors on chercha à provoquer cette maladie pour acquérir le bénéfice de l'immunité.

§ 1. — *La Variolisation.*

De toutes les maladies contagieuses, celle qui nous offre le tableau le plus parfait des efforts de l'homme vers l'Immunité, est la variole.

Pour échapper aux atteintes presque toujours mortelles de ce mal, on a cherché de toute antiquité à calmer la colère des dieux en provoquant volontairement une variole plus ou moins bénigne. Cette pratique, au milieu des idées superstitieuses qui lui avaient donné naissance, reconnaissait déjà la non-récidive de la variole chez les anciens varioleux ou tout au moins une récidive bénigne. En Asie, où la variole est endémique, atteignant le même individu plusieurs fois dans son existence, les traces d'une méthode grossière d'inoculation préventive contre cette maladie remontent à plus de 3.000 ans.

Sprengel (1) dit que « *de temps immémorial, la coutume était de provoquer chez les enfants la petite vérole,*

1. Sprengel. *Histoire de la Médecine*, tome VI.

dès que celle-ci devenait épidémique, car l'expérience avait appris que la variole artificielle était plus douce, plus bénigne, que la variole qui survenait naturellement ».

Le missionnaire d'Entrecolles (1) est le premier qui, dans ses Lettres édifiantes et curieuses, ait décrit ces inoculations préventives depuis des siècles en usage dans la Chine. « On prenait, dit-il, la croûte encore humide d'une pustule variolique, et après avoir fait subir quelque légère préparation aux enfants de 3 à 4 ans, on la leur introduisait dans le nez ».

Cette méthode, de l'opinion même des Chinois, ne réussissait pas toujours et n'était d'ailleurs pas exempte d'inconvénients. Elle était toutefois préférable à la variole naturelle et c'est pour cela que les Tartares firent venir des inoculateurs chinois dans le but de préserver leurs enfants de cette maladie.

Holwel (2), nous apprend que « les Brames considéraient l'art de guérir comme une des prérogatives, les plus importantes de leur caste et de ce fait s'étaient réservé le droit de pratiquer ces inoculations. Ils parcouraient le pays à certaines époques de l'année : les sujets étaient préalablement soumis à un régime sévère et on leur introduisait, à travers la peau, des fils minces imprégnés de virus ».

Selon d'autres auteurs, les Brames frictionnaient la

1. D'Entrecolles. *Lettres édifiantes et curieuses*, tome XVI, p. 5.

2. Holwel—Woodville. *History, etc.* London 1796.

peau, dépouillée de l'épiderme, avec des morceaux de coton trempés dans du pus variolique.

En Arabie, un crieur public annonçait à Mosul quand il y avait du virus variolique à vendre, et l'inoculation se faisait alors au moyen d'une aiguille ordinaire. Patrice Russel apprit cette pratique à Harem, d'une femme Arabe de la tribu des Bédouins (1).

En Georgie et en Circassie cet usage régnait depuis les temps les plus reculés. Les habitants l'employaient dans le but de conserver la beauté de leurs femmes. Cette opération était confiée aux matrones. Aubry de la Motraye (2) décrit une de ces inoculations, dont il fut témoin et qui étaient toujours entourées de cérémonies aux rites plus ou moins superstitieux. « *A Dégliad, village géorgien, dit-il, la femme piqua avec 3 épingles la région précordiale, l'épigastre, la paume de la main droite et la cheville du pied gauche, jusqu'à ce que le sang sortit ; elle mêla ensuite du pus variolique à ce sang, pansa les plaies avec des feuilles d'angélique et les recouvrit d'un morceau de peau d'agneau : la petite vérole se déclara le 7^e jour.* »

Ces pratiques existaient en bien d'autres pays : mais elles étaient surtout d'un usage général, au commencement du XVIII^e siècle chez les Grecs de Constantinople.

Les premiers renseignements, que nous ayons à leur

1. Chais. *Essai apologetique de l'inoculation*. La Haye, 1754, page 122.

2. Aubry de la Motraye. *Voyages en Europe, Asie et Afrique*. La Haye, 1727.

sujet, datent d'Emmanuel Timoni, médecin à Constantinople et de Jacques Pylarini, consul vénitien à Smyrne.

L'exercice de cet art était encore confié aux vieilles femmes ; parmi elles se distinguait une vieille Thessalienne qui prétendait tenir la révélation de cette pratique de la sainte Vierge. Elle se vantait d'avoir inoculé quarante mille enfants. Ses succès s'expliquent facilement aujourd'hui par la série de précautions dont elle s'entourait. C'est ainsi qu'elle n'inoculait que des enfants bien portants, pratiquait cette opération en hiver ou au commencement du printemps, et se servait toujours de pus provenant d'une variole bénigne.

En 1717, Lady Worthly Montague (1), épouse de l'ambassadeur anglais auprès de la Porte Ottomane, femme remplie d'esprit et de talent, fit connaître pour la première fois l'inoculation grecque en Angleterre, où elle ne tarda pas à se perfectionner. Elle donna elle-même l'exemple en faisant varioliser son enfant de 6 ans, qui fut longtemps malade et plus tard sa fille, devenue la comtesse de Bute. La méthode n'en fut pas moins exposée à toutes les controverses, car si elle eut des défenseurs convaincus, elle rencontra aussi des détracteurs tenaces.

En effet, malgré toutes les précautions, la variolisation n'allait pas sans quelques dangers et causait souvent la mort. C'était de l'immunité acquise, mais à quel prix ! (2).

1. Lady Montague, London, 1763, vol. II, lettre 31.

2. Les tentatives faites avec d'autres maladies pour obtenir l'immunité par l'inoculation directe n'ont pas donné de résultats bien satisfaisants. Tel a été le cas, par exemple, de la syphilisation préventive préconisée par Auzias-Turenne.

§ 2. — *La vaccine Jennérienne* (1).

Le variolisation était la première étape dans la voie de l'immunité. C'était la médecine livrée au hasard d'une inoculation dont on ne pouvait se rendre maître.

La vaccine allait enfin fournir une arme plus sûre. Il avait fallu plus de 3000 ans : un siècle allait suffire pour modifier profondément nos connaissances sur l'immunité.

En 1721, Jenner (2), médecin anglais établi à Berkley, ayant appris par la tradition populaire que certains individus, chargés de soigner les vaches, étaient souvent épargnés par la variole, se mit en devoir de vérifier le fond de vérité que renfermait cette croyance. Il lui fut facile de s'assurer que les essais de variolisation restaient infructueux chez la plupart d'entre eux.

Poussant plus loin ses recherches il apprit que ces vachers avaient déjà eu sur les mains des pustules analogues à la variole.

Ces pustules étaient identiques d'autre part à celles que certaines vaches portaient sur les trayons. C'était une maladie spéciale connue sous le nom de *cow-pox*. Jenner, préparé par la pratique courante de la variolisation, osa inoculer un enfant de 5 ans avec le pus de ces pustules.

Un procédé facile, toujours sans danger, pour procurer

1. Dechambré. *Dictionnaire à l'article Vaccine*.

2. Jenner, 1749-1823. *Recherches sur les causes et les effets de la variole vaccinale*, 1798. Traduction de Larroque, Paris 1804.

l'immunité contre la variole était enfin trouvé. La première vaccination officielle fut faite le 14 mai. Jenner inocula au bras un enfant de 8 ans, James Phips, avec le pus provenant des pustules de la main d'une jeune servante de ferme, Sarah Nelmes, contaminée au cours de ses occupations journalières.

Des expériences ultérieures vinrent définitivement confirmer que le *Cow-pox* protégeait contre les atteintes de la petite vérole. De quelle façon, par quel processus ? Encore aujourd'hui la question n'est pas tranchée. Elle est en partie dépendante de la découverte des virus du vaccin et de la variole, qui seule permettra de conclure à l'identité du *cow-pox* et de la petite vérole.

§ 3. — *Les Fermentations.*

Si Jenner avait découvert la vaccine, la cause même des maladies infectieuses restait obscure. Leuwenhœch, en 1680, avait, il est vrai, déjà décrit des globules dans la levure ; Spallanzani, vers la fin du dernier siècle, était allé jusqu'à supposer « *que le rôle digestif des sucs gastriques pouvait bien être la protection des organes contre les infiniment petits* », mais, de là aux découvertes de Pasteur, il y avait encore un abîme. Les fermentations, en tant que phénomènes physiques, commençaient cependant déjà à être étudiées ; mais l'idée qu'on s'en faisait excluait toute généralisation (1).

1. *Traité de médecine*. Brouardel, Gilbert et Girode. Tome I.

Stahl (1) le premier prétend que « *tout corps amené à l'état de putréfaction, transmet cet état à un autre corps exempt de corruption.* » C'était la première idée scientifique de transmission par contact.

Lavoisier venait ensuite, et au moyen d'une balance sur le plateau de laquelle il plaçait un vase rempli d'eau, avec un poids donné de sucre et un peu de levure de bière, il démontrait que la fermentation n'est qu'une transformation du sucre en alcool et en acide carbonique. « *Les effets de la fermentation vineuse se réduisent donc à séparer en 2 portions le sucre, qui est un oxyde; à oxygéner l'une aux dépens de l'autre, pour former de l'acide carbonique; à désoxygéner l'autre aux dépens de la première, pour en former une substance combustible qui est l'alcool : de sorte que, s'il était possible de recombinaison ces deux substances, l'alcool et l'acide carbonique, on reformerait du sucre.* » Dans son expérience Lavoisier notait bien une légère différence dans les pesées comparatives, mais il n'en tenait pas compte, de même qu'il oubliait de faire intervenir la levure. D'ailleurs quelle importance attribuer à cette levure?

Depuis Fabroni, en 1799, elle était assimilée au gluten. Après Leuwenhœch, Desmazières en 1825, Kützing et Schwann en 1835, avaient bien tour à tour décrit dans la levure des globules arrondis, mais ce fut à Cagniard-Latour que revint le mérite d'avoir le premier affirmé que « *ces globules ovoïdes ou sphériques de la levure se comportaient comme des êtres susceptibles de se reproduire par*

1. Duclaux — Pasteur, *Histoire d'un esprit* 1896.

bourgeonnement et n'agissaient probablement sur le sucre que par effet de leur végétation. »

Schwann reprit cette étude et fit de ces corpuscules des germes végétaux « *parce qu'ils sont sensibles à l'arsenic, comme les végétaux et non à la noix vomique, qui tue les animaux. »*

Mais Liebig prit fortement à partie ces théories nouvelles et déclara que « *les fermentations sont des transformations, qui s'accomplissent en présence d'une matière organique en voie de décomposition. »* Il ne niait pas les globules de la levure, mais leur refusait tout rôle vital dans la fermentation.

Tel était l'état de la question lorsque Pasteur entreprit ses travaux sur ce sujet, qui devaient le conduire à la célébrité et le classer comme le premier génie du siècle. Se livrant à l'étude de la fermentation lactique, il trouvait le ferment, l'enseménçait et parvenait ainsi à provoquer une nouvelle fermentation.

C'était le premier appoint à la théorie vitaliste des fermentations. Il déclara alors que « *la fermentation est corrélatrice de la vie, de l'organisation de globules, non de la mort ou putréfaction de ces globules, pas plus qu'elle n'y apparaît comme un phénomène de contact où la transformation du sucre s'accomplirait en présence du ferment, sans lui rien donner, sans lui rien prendre. »*

C'était nier ce qu'avaient prétendu Stahl, d'abord et plus tard Lavoisier, c'était par contre une confirmation apportée à la théorie de Cagniard-Latour.

Son mémoire sur la fermentation alcoolique vint définitivement détruire l'hypothèse de Liebig en prouvant qu'une

fermentation, pour se faire, n'a nullement besoin de matières organiques azotées en décomposition, comme ce savant le prétendait. En 1861, Pasteur présente à l'Académie des Sciences une note sur le ferment butyrique, bâtonnet très tenu, dont la forme et les dimensions se montraient comparables à celles de la bactériodie charbonneuse, observée par Davaine, et qu'il classe parmi les animaux, à cause de sa mobilité. Cette découverte le conduisit en même temps à celle des bactériodies aérobies et anaérobies.

§ 4. — *Le Charbon.*

La note de Pasteur sur le ferment butyrique nous oblige à nous reporter de quelques années en arrière.

En 1851, Rayer et Davaine, examinant le sang des animaux morts du charbon, avaient remarqué un état agglutiné des globules sanguins, et des bâtonnets cylindriques très ténus et immobiles. Cette découverte, à laquelle on ne prêta pas tout d'abord l'attention qu'elle méritait, allait être l'origine d'une révolution dans l'étude de l'étiologie d'un groupe de maladies.

En 1855, Pollender confirme le fait : il ajouta en outre que ces bâtonnets se comportaient comme des végétaux. Del fond, en 1860, fait une première culture de sang charbonneux « *ex vases ouverts, à l'air libre et pousse la végétation à bout pour la voir arriver à la spore ou à la graine.* »

Encouragé par ces différentes confirmations et surtout

par la note de Pasteur sur le ferment butyrique, Davaine, en 1861 reprend ses études sur la bactériémie du sang de rate. Le premier il démontre que le charbon est causé par ce bâtonnet et soutient son opinion contre ses adversaires par de nombreuses expériences probantes. « *La bactérie, dit-il, n'est pas seulement le compagnon inséparable de la maladie, elle en est la cause et l'unique cause* ».

La médecine se trouvait en possession du premier microbe pathogène.

A partir de ce moment date l'impulsion donnée à l'étude des affections microbiennes. Pasteur en 1863 avait déjà observé la formation des spores dans les vibrions butyriques ; en 1869 il constata leur résistance, en étudiant la flâcherie des vers à soie, mais n'entrevit par leur rôle.

C'est à Koch que revient l'honneur d'avoir démontré pour la première fois le rôle de la spore dans l'étiologie de la maladie charbonneuse.

Enfin Pasteur (1) en 1877 nous apprend le moyen d'obtenir des cultures microbiennes pures dans des milieux artificiels liquides.

L'étude du charbon avait été fertile en découvertes. Du même coup la science se trouvait en possession d'un microbe pathogène spécifique, dont elle connaissait la spore, et apprenait à le cultiver artificiellement en grande quantité.

1. Pasteur et Joubert. *Charbon et septicémie. Comptes rendus de l'Académie de Médecine.*

Magistralement Pasteur pouvait alors énoncer les lois de la maladie bactérienne :

1° Présence constante dans les organes du sujet malade d'un micro-organisme donné.

2° Possibilité d'isoler le microbe en culture pure et de le reporter sur un organisme sain de même espèce.

3° Observation de la maladie initiale sur le sujet infecté artificiellement (1).

§ 5. — *La Vaccine pasteurienne.*

Au point de vue de la pathologie humaine, la question n'était cependant guère plus avancée en 1880.

Pasteur venait de définir ce qu'il fallait entendre par maladie bactérienne, mais cela ne modifiait encore en rien la conception que l'on avait alors des maladies virulentes.

Et d'abord qu'entendait-on par virus? Nysten, dans son dictionnaire, le définissait « UN PRINCIPE INCONNU DANS SON ESSENCE ET INACCESSIBLE A NOS SENS, *mais inhérent à quelques-unes des humeurs animales et susceptible de transmettre la maladie qui l'a transmis.* »

En 1858, Chauveau (2) disait « *qu'un liquide virulent se compose d'un liquide de leucocytes et de granulations solides tenues en suspension, qui sont uniquement et exclusivement le principe contagieux ou virulent. Dessé-*

1. Bouardel, Gilbert et Girode *loc. cit.*

2. Gallard. In *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques* à l'article *Contagion*.

ché et transmis par l'air, il devient le miasme et n'est plus alors forcément contagieux. »

En général, on reconnaissait à la maladie virulente un caractère spécial, celui de ne pas récidiver chez le même individu. Chauveau et son école étaient les plus ardents défenseurs de cette théorie. Pour eux les maladies virulentes étaient des maladies contagieuses qui précisément n'étaient pas bactériennes.

En un mot la confusion la plus grande régnait dans la science.

C'est alors que Pasteur présenta à l'Académie des Sciences sa note sur le *Choléra des poules* (1).

« Parfois se déclare dans les basses-cours une maladie désastreuse que l'on désigne vulgairement sous le nom de choléra des poules. L'animal en proie à cette affection est sans force, chancelant, les ailes tombantes. Les plumes du corps soulevées lui donnent la forme en boule. Une somnolence invincible l'accable. Si on l'oblige à ouvrir les yeux, il paraît sortir d'un profond sommeil. Bientôt les paupières se referment et le plus souvent la mort arrive sans que l'animal ait changé de place, après une muette agonie. C'est à peine si parfois il agite les ailes pendant quelques secondes ».

En examinant le sang de ces poules, il avait trouvé de petits articles, immobiles, d'une ténuité extrême, légèrement étranglés en leur milieu. Ensemencés, puis inoculés, ils reproduisirent tous les symptômes du choléra des

1. Pasteur. *Sur le choléra des poules. Compte rendu de l'Académie des Sciences*, 1880.

poules. La culture filtrée, ne contenant plus que les sécrétions microbiennes, ce que nous appelons aujourd'hui les toxines, provoquait chez les animaux sains le même tableau symptomatique. C'était la reproduction des résultats obtenus avec le charbon. Pasteur un jour inocula des poules avec une vieille culture de choléra des poules : les animaux ne moururent pas.

Il eut alors recours à des cultures jeunes et fut étonné de voir que non seulement ces animaux ne succombaient pas, mais qu'ils ne paraissaient pas le moins du monde incommodés ou fort peu, alors que des poules, n'ayant pas reçu d'abord les vieilles cultures, mouraient avec tous les symptômes de la maladie. De ce fait jaillissaient deux conséquences : tout d'abord le moyen de prévenir une maladie mortelle par une inoculation préventive bénigne, en un mot par un *vaccin* ; ensuite la preuve que le choléra des poules, maladie essentiellement microbienné, ne récidivant pas, était analogue aux maladies virulentes.

Ainsi se trouvait renversée la barrière qui séparait artificiellement ces deux groupes de maladies.

D'autres faits identiques vinrent confirmer Pasteur dans cette idée. « A 8 moutons, qu'on avait soumis à un séjour prolongé sur une fosse charbonneuse et qui avaient résisté, on inocula, les essais terminés, une culture de charbon virulente et quelques-uns survécurent, alors que des moutons neufs de même race succombaient tous ou presque tous à la même injection (1) ». Le charbon, ma-

1. Pasteur (en collaboration avec MM. Chamberland et Roux). *Sur l'étiologie du Charbon. Compte-rendu de l'Académie des Sciences*, 1880, t. XCI, p. 86.

ladie microbienne, était lui aussi une maladie qui ne récidivait pas.

Il s'agissait d'en trouver le vaccin. Pasteur essaya de laisser vieillir les cultures, comme pour le choléra des poules. Mais ici surgit une difficulté : la présence des spores. Il parvint néanmoins à s'en débarrasser par des artifices de culture, en maintenant par exemple, pendant quelque temps, les bouillons ensemencés en petite épaisseur, à une température de 42° à 43°. Ses essais de laboratoire portèrent sur 14 moutons : il obtint 14 succès.

Ce vaccin était une révolution scientifique en même temps qu'un énorme bénéfice pour l'élevage, car les pertes des cultivateurs se chiffraient tous les ans par millions.

La Société d'Agriculture de Melun proposa alors à Pasteur une épreuve publique : *25 moutons seraient d'abord vaccinés, puis ensuite inoculés avec du sang de rate, en même temps que 25 moutons témoins ; les premiers résisteraient, les seconds mourraient du charbon.*

Cette épreuve, dont les conditions furent si sévères, était plutôt un défi aux idées nouvelles. Pasteur néanmoins accepta. Les animaux furent réunis à Pouilly-le-Fort, près de Melun, dans une propriété appartenant à M. Rossignol, vétérinaire, qui devait surveiller l'expérience.

MM. Roux et Chamberland firent la première inoculation du vaccin le 5 mai ; la deuxième, le 17 mai. L'inoculation du charbon virulent eut lieu le 31 mai ; et le 2 juin Pasteur allait constater, avec ses préparateurs, l'éclatant succès qu'il avait prédit. « *Dans la foule qui se pressait*

ce jour-là à Pouilly-le-Fort, il n'y avait plus d'incrédules, mais seulement des admirateurs (1). »

C'était le premier essai en grand de vaccination scientifique. La pathologie humaine allait bientôt se trouver en possession des vaccins de la rage, du tétanos, de la diphtérie, de la streptococcie et dernièrement de la fièvre typhoïde.

§ 6. — *Conclusion.*

Depuis plus de 30 siècles l'humanité était consciente d'un état réfractaire. Cette idée, partie de l'Extrême-Orient, avait puisé son origine dans l'observation de la contagion de la variole et de son pronostic favorable après une première atteinte. Cette analyse avait conduit à la variolisation préventive, que Jenner changeait en vaccination.

C'était encore le domaine de l'empirisme. Il fallait que Pasteur vint éclairer de son génie les obscurités de cette question. Grâce à lui et à ses élèves, nous apprenons tour à tour que les maladies virulentes et microbiennes sont identiques, leur cause étant toujours un micro-organisme généralement cultivable. Avec ce micro-organisme spécifique atténué, où ses toxines, on peut provoquer une maladie bénigne dont la première atteinte procure au sujet en expérimentation, un état réfractaire contre ce même micro-organisme virulent ou sa toxine à dose mortelle.

1. Duclaux. *Pasteur*, (loc. cit.).

Ainsi se trouvait reproduite expérimentalement l'Immunité acquise.

L'immunité n'était donc qu'une vaccination, laquelle semblait dépendre de la dose, de la virulence des microbes ou de ses toxines.

Mais comment interpréter cette virulence ? Le problème est très complexe, car il faut faire intervenir non seulement les conditions spéciales du microbe, — nature, âge, cultures, température, lumière, etc. — mais encore les conditions particulières à l'individu sur lequel on l'étudie. Pour M. Duclaux (1) « *le mot virulence résume le résultat d'un conflit entre deux êtres ; il faut par conséquent tenir compte des qualités des deux adversaires. Elle est EN PERPÉTUEL DEVENIR et peut donc souffrir les alternatives correspondantes aux variétés de résistance de l'organisme ou du microbe* ».

Il fallait donc étudier les moyens employés par les microbes pour envahir l'organisme et, par celui-ci, à son tour, pour les combattre, pour diminuer ou anéantir leur coefficient *virulence*.

C'était l'étude de la défense de l'organisme, les propriétés dont jouissent les animaux réfractaires à certaines maladies, en un mot l'étude de l'Immunité.

1. Duclaux *loc. cit.*

CHAPITRE II.

L'IMMUNITÉ NATURELLE ET L'IMMUNITÉ ACQUISE.

L'Immunité naturelle est un phénomène constant dans le règne végétal et animal.

Elle n'est pas absolue mais relative comme d'ailleurs tout phénomène biologique.

Les exemples sont nombreux et nous nous proposons d'en citer quelques-uns qui nous permettront de mieux établir une classification.

§ 1. — *L'Immunité chez les végétaux.*

Les cultivateurs savent que certaines maladies s'attaquent de préférence à une espèce végétale laissant indemnes les autres qui se développent à côté.

L'orobanche du lierre ne peut vivre sur le genêt qui est attaqué par une autre espèce du même genre. Le gui ne se développe pas sur toutes les essences forestières. L'oidium épargne certaines vignes et souvent même certains plants à côté d'autres contaminés. Nous savons, par

exemple, que le *phylloxéra* respecte les plants américains ; la rouille attaque le blé, la maladie des poires a une préférence pour la variété dite de St-Germain ; la maladie des pommes de terre sévit plutôt sur les tubercules à chair jaune et épargne ceux à chair violette. Darwin faisait remarquer que les pêches à chair jaune sont fréquemment atteintes de maladies, auxquelles échappent en général celles à chair blanche.

§ 2. — *L'Immunité chez les animaux.*

Les animaux parasites présentent aussi des préférences, dues probablement à une adaptation plus complète de leur organisme à une espèce donnée.

Les sarcoptes de la gale, ne se développent pas sur une autre espèce que celle dont ils sont le parasite. Darwin raconte n'avoir jamais pu acclimater les poux des Nègres et des Polynésiens sur la tête des matelots anglais. La chique (mouche de Cayor, *Cestre cuterebra*) a une sympathie très exclusive pour le nègre.

Les animaux présentent certaines immunités remarquables aux poisons d'origine minérale (1).

C'est ainsi que le cheval supporte fort bien l'arsenic et le porc, l'antimoine.

Envers les poisons d'origine minérale ou végétale, ils présentent des exemples non moins curieux. La chèvre est insensible à la morphine et broute sans inconvénient

1. Bouchard. *In pathologie générale. Predisposition et immunité.*

des feuilles de tabac ; l'escargot est indifférent à la digitale ; le mouton et le cheval peuvent manger la jusquiame ; et les rongeurs ne ressentent pas les effets de la belladone. Il peut y avoir en outre des immunités de race : d'après Darwin les moutons blancs seraient facilement empoisonnés par l'*Hypericum crispum*, qui est inoffensif pour les moutons noirs.

Pour les poisons d'origine animale, on prétend que le hérisson résiste au venin de la vipère, et l'ours n'est pas incommodé par celui de l'abeille. Ces exemples pourraient être multipliés.

Parmi les maladies infectieuses quelques-unes sont inconnues chez les animaux, d'autres au contraire leur sont particulières.

La syphilis ne se rencontre pas chez eux et n'a jamais pu leur être inoculée. La fièvre jaune n'a jamais été constatée sur les différentes espèces animales enfermées à bord d'un navire où régnait cette maladie.

Spontanément, le choléra est inconnu chez les animaux. Il en est de même de la rougeole et de la fièvre typhoïde.

A l'inverse de ce que nous venons de voir, la clavelée n'atteint que les animaux et respecte l'homme. Il y a cependant des maladies infectieuses qui frappent indistinctement l'homme et les animaux : la tuberculose, par exemple, et la rage, dont la plus grande fréquence chez le chien dépend uniquement d'une contagion plus facile.

Pour certaines maladies, l'immunité semble se perdre avec l'âge. M. Pasteur a montré qu'une culture de choléra des poules, mortelle pour l'adulte, est ingérée sans inconvénient par le poussin. Arloing, Cornevin, Thomas

ont signalé la résistance du veau de lait au charbon bactérien.

Il y a aussi des immunités de race. Koch a observé que la septicémie tue la souris des champs et épargne la souris des maisons. Chauveau a remarqué que le charbon, mortel pour les différentes races de mouton, semble cependant exempter la race barbarine. La morve atteint de préférence les chevaux d'Aurillac, du Guéret et moins ceux de Guingamp et de Morlaix. Trasbot nous dit que les vaches, qui ont *beaucoup de blanc*, contractent plus facilement la tuberculose.

Les différences d'immunité entre espèces seraient plus nombreuses. Tandis que le mouton, le bœuf et le cheval sont très sensibles au charbon, les carnassiers, les gallinacés, les bratraciens et les reptiles présentent au contraire une grande résistance même à la maladie provoquée expérimentalement. Le cheval, l'âne, le mulet et le chien contractent facilement la morve, à laquelle les bovidés, les suinés et les oiseaux semblent réfractaires.

La tuberculose, qui d'après Rengger (1) est si fréquente chez les singes et surtout chez les Cébus Azariée rencontre au contraire des terrains d'une résistance remarquable chez les carnivores et les animaux à sang froid.

Cependant l'immunité n'est que relative et peut disparaître ou se modifier, par le jeûne prolongé (pigeons et poules de Canalis et Morpurgo) (2); par le surmenage phy-

1. Rengger. *Naturgeschichte der Säugethiere von Paraguay*, 1830.

2. Canalis et Morpurgo. *Fortsch. d. med.*, septembre et octobre 1890.

sique (rats de Charriu et Roger); par les conditions anormales (poules de Pasteur, grenouilles de Gibier); etc., etc.

§ 3. — *L'Immunité naturelle chez l'homme.*

L'influence ethnique joue ici un rôle considérable. Nous n'insisterons pas sur la tolérance particulière que présenteraient certaines races à l'égard de quelques poisons minéraux ou végétaux.

C'est vis-à-vis des *maladies infectieuses* que ces différences d'immunité individuelle, d'immunité de race, s'accroissent davantage. Les exemples d'immunité individuelle sont fréquents dans l'histoire des épidémies de *choléra*, *scarlatine*, *rougeole*, *variolo*, etc. Il y a aussi des immunités individuelles bien établies pour certaines maladies, dont le contagion peut être facilement établi, comme la *blennorrhagie*, la *syphilis*, (Puché, Ouvry, Théry, Rattier, Cullerier, Mauriac). Comme le fait remarquer Sir H. Holland (1) toute maladie provoque une forte mortalité dans le pays où elle se montre pour la première fois. C'est ainsi que la *rougeole* décima les îles Féroé en 1781, les îles Fidji en 1875 et tout récemment la Terre de Feu. Les *épidémies de choléra* étaient au début de véritables fléaux. La *variolo* fut très meurtrière en Amérique, lors de son importation par les compagnons de

1. Sir H. Holland, 1839. *Médical notes and Réflexions*, page 390.

Christophe Colomb) et aux différentes époques où elle y fit depuis son apparition. Si aujourd'hui nous en souffrons moins, il ne faut pas attribuer ce résultat à une diminution de virulence, mais plutôt à notre immunité, renforcée par l'assuétude. La preuve en est dans le cas des dix Exquimaux venus du Groënland à Paris, en 1819, et mourant tous de la variole contractée en Allemagne.

Chez le nègre toute solution de continuité de la peau est un prétexte à suppuration. Au contraire Brassac rapporte que « *les Xoloffs pour éprouver la vertu de leurs GRIGRIS, s'ouvrent le ventre, remettent tranquillement les intestins en place et guérissent le plus souvent* ».

La *variole* frappe surtout la race jaune, dont la réciprocité est si grande, que les individus en sont atteints plusieurs fois et qu'elle n'épargne même pas les vieillards. Dans la pratique de la variolisation, on a constaté une immunité complète de 2 0/0 chez l'enfant et de 5 0/0 chez l'adulte.

La *vaccine* présente aussi une immunité de 1 0/0 environ (1). Cette immunité est variable avec l'âge. Ainsi Lothar Meyer (2) signale, dans les premiers jours qui suivent la naissance, une résistance à prendre la vaccine qui diminue peu à peu.

C'est un fait notoire que les maladies éruptives sont assez rares dans la première année.

1. D'Espine. *Vaccine in Dict. de Med. et de Chir. pratique*, 1885.

2. Lothar Meyer. *Zur Empfaenglichkeit Neugeborener, etc. Virchow's. Archiv.*, 1880, t. LXXIX.

Les Anglo-Saxons ont une immunité presque nulle pour la *scarlatine* qui les suit même dans leurs migrations. En France, c'est dans les provinces soumises longtemps à la domination anglaise et où il existe de nombreux rejetons de leur race, que la *scarlatine* est la plus fréquente et sévit avec un caractère épidémique grave. Par contre les Japonais semblent posséder une immunité remarquable pour cette maladie.

Le *typhus exanthématique* est endémique en Irlande, et le *typhus récurrent* sur les bords de la Baltique. Or, les Irlandais et les Slaves de la Baltique, même émigrés, conservent cette prédisposition à contracter les *typhus exanthématique* et *récurrent*.

La *fièvre typhoïde* frappe rarement le nouveau-né et le jeune enfant. Dans les villes où elle est endémique, les habitants acclimatés en souffrent moins.

Il en est de même du *choléra*. Sanarelli (1) a démontré que les eaux de Versailles contenaient normalement, à un moment donné, du bacille virgule virulent et cependant les habitants de cette ville ne sont pas atteints du *choléra*, qu'ils vont contracter plus loin. Dans toutes les épidémies cholériques, la race nègre est celle qui souffre davantage des atteintes de ce mal.

Pour la *tuberculose*, l'immunité semble être encore très variable. La race jaune est peu prédisposée à la phtisie pulmonaire qui décime par contre la race nègre. Etant donnée la fréquence du bacille de Koch dans les cavités naturelles aériennes, démontrée par Straus, chez les per-

1. *Bull. médical*, 1814, page 809.

sonnes attachées aux services hospitaliers et la rareté relative de cette maladie chez eux, nous sommes en droit de supposer que normalement notre organisme offre une grande résistance à l'invasion de ce microbe. Hardy et Behier dans la pathologie générale se déclaraient « *tentés de croire, d'après leurs propres observations, la phtisie fréquente chez les roux.* »

La réalité de l'importance du *blond vénitien* a été d'ailleurs établie magistralement par M. le professeur Landouzy (1) : « *Nous connaissons tous ces tuberculeux dont la peau fine et blanche, marbrée quelquefois de veinules anormalement développées, cadre si bien avec la coloration rousse du système pileux, le teint bleu de l'iris. Leurs sueurs faciles et odorantes, la mollesse de leur chair, l'opulence de leurs formes, la rareté de cicatrices strumeuses sont autant de signes qu'il est habituel de rencontrer chez eux.* »

Parmi la race blanche, il y en a une qui a conservé la pureté du type en contractant toujours des alliances entre coreligionnaires, par un respect traditionnel : c'est la race juive. Or Zambaco-pacha rapporte qu'à Constantinople *la lèpre* ne s'observe que chez les descendants des Juifs venus d'Espagne et de Portugal et ne se montre ni chez les Musulmans, ni chez les Juifs Karaites. Ce fait est intéressant, parce que les Juifs venus de la péninsule ibérique seraient de véritables Hébreux, de race sémitique ou syro-arabe. Dispersés dans toutes les directions, surtout en

1. In thèse de son élève Dewevre. *Prédisposition des roux à la tuberculose*, 1883.

Hispanie, Lusitanie et les Gaules, après la prise de Jérusalem, par Titus, en 70 après Jésus-Christ, ils auraient été chassés plus tard de l'Espagne et du Portugal par l'Inquisition, et seraient venus en Turquie ; tandis que la secte juive des Karaïtes, fondée en Orient par Anan ben David, de la famille des Baslanoï (1) serait formée de Finnois judaïsés vers le milieu du viii^e siècle (Lagneau) (2).

Les caractères de ces deux races sont d'ailleurs ethnographiquement bien distincts. Les Juifs Polonais et les Juifs Karaïtes, surtout ceux de Crimée, sont fortement croisés de Tatars ou de Finnois et leur langue est mêlée de mots allemands et slaves. Ils ont le front étroit, dans le sens transversal, les yeux petits et écartés, bleus ou gris ; le nez épaté et souvent retroussé, les pommettes saillantes, les doigts gros et courts, les incurvations de la colonne vertébrale peu prononcées. Les Juifs, proprement dits, ont de grands yeux noirs, le nez fin et long, les doigts longs et effilés, les incurvations de la colonne vertébrale bien prononcées. Les cheveux de ces derniers sont frisés ou bouclés. Les cheveux des Juifs polonais sont raides, gros et plats (3). Or chez les Hébreux, la lèpre s'observait déjà du temps de Moïse qui avait établi des règles hygiéniques à son sujet (*Lévitique*, chap. XIII et XIV).

1. Théod. Reinach. *Histoire des Israélites depuis l'époque de leur dispersion jusqu'à nos jours*.

2. Lagneau. *Bulletin de l'Ac. de Médecine*, séances des 18 août, 8 et 15 septembre 1891 (astigmatisme inverse).

3. Obedenare Danubienne (région). *Dict. encyclopédique des Sc. médicales*, p. 567.

L'homme paraît peu sensible au *charbon*, comme semble le prouver la rareté de cette maladie chez les personnes exposées à la contracter et sa manifestation généralement localisée chez eux.

Les races sont diversement impressionnées par le *virus amaril*. Les Européens payent un tribut très lourd à cette maladie. Les Noirs jouissent d'une grande immunité.

Pendant l'expédition du Mexique, sur 453 soldats d'un bataillon de nègres, venus du Darfour, pas un ne mourut de la fièvre jaune, alors que les autres régiments français étaient décimés par la maladie.

Le croisement des races modifie cet état réfractaire, mais en faisant participer l'individu à l'immunité de chaque race d'origine, ce qui a fait dire à Nott « *qu'un quart de sang noir vaut mieux, pour préserver de la fièvre jaune, que la vaccine pour la variole.* » Il s'en suit que les mulâtres résistent encore très bien à cette maladie comme le prouve la récente création aux Etats-Unis de « *Régiments des Immunisés* » dont l'effectif se compose essentiellement de gens de couleur. Bouffier (1) signale l'indifférence des créoles de Vera-Cruz pour la fièvre jaune. « *Ils cèdent sans répugnance leurs appartements aux malades atteints de vomito negro le plus grave et ne prennent aucune précaution contre ce voisinage.* »

Un point curieux dans cette immunité c'est qu'elle s'atténue quand on se tient longtemps éloigné du pays où règne la fièvre jaune. Les créoles ayant habité longtemps l'Europe présentent à leur retour chez eux une sensibi-

1. Bouffier. *Arch. de méd. navale*, 1861.

lité plus grande au virus amaril, mais récupèrent leur état réfractaire plus vite que les Européens.

Le *paludisme* est, dans cet ordre d'idées, la maladie la plus typique. La race blanche (européens ou créoles) est celle qui en souffre davantage. La race jaune et la race rouge sont moins sensibles, mais seule la race nègre peut supporter les travaux de terrassement dans les pays à malaria. Dans son traité, Maurel (1) a démontré l'immunité dont jouit le nègre de la Guyane. Le même auteur nous apprend qu'aux pénitenciers d'Oyapok la mortalité était de 41,53 0/0 sur le personnel européen, en 1853. On le remplace, en 1856, par le personnel nègre et la mortalité tombe à 3,29 0/0. Les mêmes faits ont été observés à la Jamaïque, à la Sierra-Leone, — où sur 412 décès on ne compte que trois noirs, — au Mexique, au Panama. Partout enfin où la malaria règne, on a renoncé à employer les blancs aux travaux de terrassement ou de défrichement. Les Annamites et les Hindous évitent presque toujours les accidents aigus et pernicioeux de l'impaludisme. Kelsch observe le même fait chez les Arabes. En Algérie, Chassanol dit que parmi les races blanches toutes ne contractent pas pareillement la maladie. Les ouvriers employés dans les terrains palustres sont atteints dans les mêmes proportions, mais alors que le Kabyle prend la fièvre quarte, l'Européen contracte la fièvre quotidienne.

1. Maurel. *Traité des maladies paludéennes à la Guyane*, 1883.

§ 4. — *L'Immunité acquise chez l'homme.*

Les exemples sont moins nombreux, mais tout aussi édifiants. On sait couramment que certaines maladies immunisent contre une nouvelle récidence ; par contre d'autres semblent créer une prédisposition, comme par exemple la pneumonie, l'érysipèle. Sans vouloir insister sur l'immunité procurée par des maladies antagonistes, dont le nombre tend à diminuer de jour en jour, grâce à des observations plus précises, nous savons que les maladies éruptives diminuent, avec l'âge, de fréquence et de gravité.

La *fièvre typhoïde*, la *fièvre jaune*, le *typhus exanthématique*, la *peste* récidivent rarement, car une première atteinte confère en général une immunité durable.

Parfois cependant l'immunité ne serait que passagère et s'éteignerait après un certain laps de temps : tel est le cas de la rougeole, de la vaccine.

§ 5. — *Conclusion.*

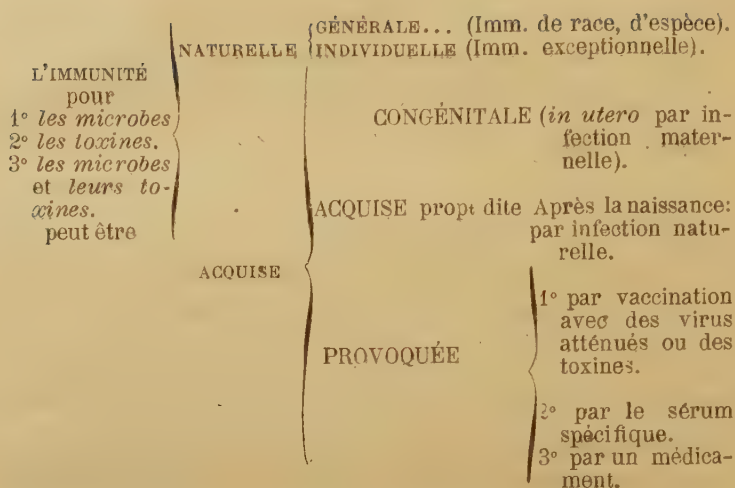
De tout ce que nous venons d'exposer, il résulte que l'immunité naturelle ou acquise se manifeste, chez certains individus, par l'absence de réaction organique appréciable, vis-à-vis d'agents considérés toxiques pour d'autres individus de la même espèce ou d'espèce diffé-

rente (1). Envisagée au point de vue clinique ou expérimental, l'immunité peut se manifester soit à l'égard des microbes, soit à l'égard de leurs toxines, soit enfin pour tous les deux.

Elle se divise en deux grands groupes : *L'Immunité naturelle*, qui peut être générale à tout un groupe d'individus (espèce, race, variété), ou simplement individuelle, par une aptitude spéciale mal déterminée encore, peut-être par vaccination des parents ou par atavisme ; et *L'Immunité acquise* laquelle, suivant la terminologie de Ehrlich, peut être *active*, quand elle est produite par l'inoculation du microbe ou de sa toxine, et *passive* quand elle est due, non plus à des toxines ou à des corps microbiens, mais aux humeurs prises sur un sujet immunisé activement.

A son tour l'immunisation active peut être *congénitale*, lorsqu'elle est obtenue *in utero*, par vaccination de la mère ; *acquise proprement dite*, lorsqu'elle est le résultat d'une réaction victorieuse de l'organisme contre l'infection ; *provoquée*, lorsqu'elle est obtenue artificiellement par un moyen thérapeutique (sérum ou médicament).

1. Voir Dubreuilh. *Des Immunités morbides. Thèse d'agrégation*, 1886.



N'oublions pas que l'âge joue un rôle dans cet état particulier de l'organisme ; les conditions climatiques sont aussi un facteur qu'il faut faire entrer en ligne de compte ; d'autres causes accidentelles peuvent encore modifier l'état réfractaire, comme le surmenage, une maladie antérieure, des conditions d'existence anormales, l'activité du virus, etc.

Voilà les données fournies par l'observation simple des organismes réfractaires. Elles seraient insuffisantes pour nous en faire saisir le mécanisme. Il a fallu s'adresser à l'expérimentation.

Dans les chapitres suivants, nous analyserons les théories émises sur ce sujet et les expériences sur lesquelles elles se basent.

Dans l'état actuel de la science, les seules maladies qui aient été bien étudiées, au point de vue de l'état réfractaire, sont les maladies microbiennes. Nous allons nous occuper plus particulièrement de l'Immunité dans les

maladies infectieuses, laissant un peu de côté, l'étude de celle à l'égard des poisons minéraux, végétaux ou animaux, dont le mécanisme paraît d'ailleurs être le même.

CHAPITRE III.

LES THÉORIES CHIMIQUES DE L'IMMUNITÉ.

L'Immunité étant le propre des maladies infectieuses, ce n'est que lorsque celles-ci ont commencé à être connues dans leur genèse, leur nature et leurs effets sur l'organisme, c'est-à-dire, après les immortels travaux de Pasteur, qu'on a pu songer à l'expliquer (1).

Le sujet était attrayant. Il a été la source de travaux nombreux, d'expériences intéressantes, engendrant des théories plus ou moins curieuses, que nous allons passer maintenant en revue.

§ 1. — *Théorie de la soustraction de substance ou épuisement du milieu.*

Elle est due à Pasteur. Rappelons rapidement l'expérience qui lui donna naissance.

Vers la fin du quatrième jour le microbe du choléra

1. Consulter E. Duclaux, *Le Microbe et la Maladie*, 1886.

des poules cesse de se développer dans les bouillons de culture.

Ce bouillon filtré,ensemencé à nouveau, est stérile. Il faut en conclure qu'il possède désormais quelque chose en plus ou en moins que primitivement. Évaporons à froid dans le vide un bouillon de quatre jours ; le résidu est ensuite additionné de nouveau bouillon. Le microbe se développe alors. Il semble donc qu'il y a eu plutôt quelque chose de retranché, peut-être la réserve nutritive du milieu (1).

Voyons à présent ce qui se passe chez l'animal. Une poule reçoit une culture atténuée de choléra des poules, elle présente les phénomènes morbides, que nous avons déjà décrits, puis se remet complètement. On lui injecte ensuite du virus actif à une dose mortelle pour les témoins. L'animal non seulement résiste, mais ne semble même guère incommodé par l'injection.

Comment interpréter ce fait ?

Pasteur pensait que la première injection avait épuisé chez l'animal un produit nécessaire au développement de ce microbe. Un autre fait semblait apporter un appoint précieux à cette façon de voir. Raulin, en cultivant l'*Aspergillus niger*, était arrivé à trouver un liquide artificiel d'une composition parfaitement déterminée où l'*aspergillus* végétait mieux, que dans les milieux organiques complexes sur lesquels on le trouve habituellement. Ce liquide trouvé, on remarqua que la plus légère modifica-

1. Pasteur. *Comptes-rendus, Académie des Sciences*, 1880, t. XC, p. 957.

tion troublait la végétation du micro-organisme. Par exemple la suppression du zinc, qui n'entre que pour 1/50.000, entraînait aussitôt un arrêt presque complet de la végétation. On était donc en droit de supposer, à l'exemple de ce qui se passait pour *Aspergillus niger*, que l'immunité, conférée par la première atteinte d'une maladie infectieuse, était réalisée dans l'organisme par un fait de même ordre.

Pasteur avait cependant un esprit trop scientifique pour affirmer catégoriquement cette hypothèse.

Quoiqu'il ait à peine ébauché le problème, la rectitude de son jugement lui avait fait du premier coup poser la question sur son véritable terrain, comme nous le verrons plus loin. Cette conception de Pasteur provoqua aussitôt une théorie adverse.

§ 2. — *Théorie de l'addition de substance ou de la production de substances nuisibles.*

Tout être vivant adultère le milieu, où il vit, par ses excréments et ses exhalaisons. La flore microbienne n'échappe pas à cette loi. C'est ainsi que la levure, agissant sur le sucre, produit de l'alcool, lequel, à un moment donné, arrête la fermentation et empêche tout nouveau déboulement.

M. Duclaux (1) a montré que les agents de la putréfaction produisent des phénols, qui sont toujours toxiques

1. Duclaux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1887, p. 146.

pour eux-mêmes. *L'aspergillus* engendre un poison qui arrêterait sa culture, si le fer du liquide de Raulin n'en était justement l'antidote. Le streptocoque, le coli-bacille, le pneumocoque produisent dans les cultures un peu d'acide, qui ralentit leur développement, lequel reprend aussitôt si l'on a soin de neutraliser cette acidité.

M. le professeur Chantemesse nous a fait remarquer l'alcalinité extrême de certains bouillons de culture de bacille typhique, ce qui n'est guère plus favorable à la vie de ce microbe. C'est avec ces faits, en partie déjà connus en 1880, que M. Chauveau pouvait étayer sa théorie et prétendre que, si le microbe du choléra des poules cessait de se développer après le quatrième jour, c'est que le milieu de culture était saturé des déchets et des produits de son activité organique.

Ses expériences personnelles le confirment par la suite dans cette idée : « *Un microbe infectieux, dit-il, s'étant une première fois multiplié dans son milieu naturel de culture et l'ayant ainsi rendu rebelle à une culture ultérieure, exerce cette action, non pas en épuisant le terrain, en le privant de toutes les substances nécessaires au développement du microbe, mais en y laissant des substances nuisibles, qui imprègnent ce milieu de culture et lui font subir de certaines modifications incon- nues, d'où résulte sa stérilisation plus ou moins com- plète (1).* »

Cette théorie avait besoin toutefois d'une confirmation expérimentale.

1. Chauveau. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 67.

L'expérience de Raulin pouvait aussi lui fournir un appui, car l'aspergillus semble peut-être encore plus sensible à l'addition d'un produit nuisible qu'à la soustraction d'un produit utile. « *Ajoutons au liquide nourricier 1/1. 600.000 de nitrate d'argent et la végétation s'arrête brusquement. Elle ne peut même pas commencer dans un vase d'argent, bien que la chimie soit presque impuissante à montrer qu'une portion de la matière du vase se dissout dans le liquide. Mais la plante l'accuse en mourant* » (1). On pouvait *in vitro* rendre un bouillon stérile en lui additionnant, par exemple, l'extrait d'une culture de *Bacillus pyocyaneus* ou de *Bacillus phosphorescens*. En s'adressant aux animaux, M. Chauveau (2) remarquait que les fœtus des brebis, atteintes de charbon et ayant guéri, étaient immunisés contre le sang de rate. Or le placenta étant un filtre parfait pour les microbes, ce fait ne pouvait s'expliquer que par le passage, à travers ce filtre placentaire, d'une substance nuisible ayant rendu le sang de l'agneau impropre au développement de la bactériémie charbonneuse. Donc *addition*.

§ 3. — *Examen des deux théories.*

Ces deux théories étant exposées avec les faits expérimentaux qui leur ont donné naissance, voyons les critiques qu'elles suggèrent et comment il faut interpréter

1. Duclaux. *Ferments et maladies*, p. 47.

2. Chauveau *Ann. de l'Inst. Past.* fév., 1888.

ces mêmes faits en présence de nos connaissances actuelles.

Tout d'abord elles ne tiennent pas compte d'un facteur fort important : l'organisme et ses moyens de défense. Puis nous savons aujourd'hui que les microbes ne sont pas si difficiles sur le milieu de culture que semblerait le démontrer l'expérience de Raulin et qu'ils s'habituent très facilement à des conditions assez variables d'existence.

Si l'organisme était réfractaire par soustraction d'un principe nécessaire à la vie microbienne, cet état ne devait pas être détruit, comme cela arrive, par une injection faite avec un plus grand nombre de microbes, ou avec des microbes plus virulents.

Une expérience de Pasteur, sur le choléra des poules, vient ruiner complètement cette théorie. Il injecte sous la peau d'une poule en bonne santé l'extrait d'une culture filtrée du choléra des poules, autrement dit, la matière empêchante de la culture obtenue *in vitro*. Or, la poule présente d'abord les désordres nerveux, que nous avons décrit dans le cas de maladie par inoculation du microbe. Puis, environ 4 heures après, elle redevient alerte, porte la tête haute, mange et glousse comme si de rien n'était.

Le point principal de cette expérience est que cet effet *se produit même chez les poules vaccinées au maximum* et si l'injection d'extrait est faite sur une poule neuve, celle-ci n'acquiert pas l'immunité (1). Et cependant on lui a fourni de toutes pièces cette matière empêchante.

1. Marfan. *In Bulletin médical*, sept. 1887.

D'ailleurs on ne s'explique pas comment un produit soluble, sécrété par un microbe et ne faisant pas partie de l'organisme, serait conservé si longtemps par celui-ci sans être éliminé. Et tout en admettant que cette matière empêchante est retenue dans l'organisme, il est inadmissible, *a priori*, qu'elle puisse séjourner si longtemps, 20 à 30 ans par exemple, ou toute une vie, comme pour la fièvre typhoïde et la syphilis.

Or nous savons qu'il n'en est rien, car M. le professeur Bouchard, en 1884, a montré expérimentalement que les urines des cholériques contenaient une toxine capable de déterminer le collapsus algide chez les animaux. D'autre part, MM. Charrin et Ruffer, Frankel ont établi que quatorze jours après une inoculation, le liquide urinaire ne contenait plus de toxine pyocianique, du moins d'une façon appréciable.

Et depuis des expériences faites un peu partout sont venues confirmer définitivement ce fait, que l'organisme se débarrasse assez rapidement des toxines bactériennes.

On ne peut cependant pas généraliser complètement, car la toxine tétanique peut rester plusieurs mois à l'état actif dans les humeurs d'une grenouille, ainsi inoculée. L'immunité, étant due à la production d'une matière empêchante, celle-ci devra se trouver en rapport avec celle-là et l'état réfractaire sera très accentué au cours de la maladie, alors qu'il y a surabondance de substances sécrétées. Nous savons cependant qu'il n'en est rien et que, pour s'acquiescer, cet état demande un certain temps. Nul,

pendant la maladie et même pendant la convalescence, il n'apparaît parfois que longtemps après la guérison.

Sur les indications de notre maître, M. le professeur Chantemesse, nous avons pu d'ailleurs constater ce fait sur le sang des typhiques, aux différentes périodes de la maladie. Le simple examen de ce qui se passe chez les animaux que l'on vaccine contre le tétanos, la diphtérie, la streptococcie et la fièvre typhoïde, le prouve surabondamment du reste.

La soustraction de quelque chose est inadmissible en présence de l'énergie vitale incomparable de l'organisme, qui lui permet de réparer facilement cette perte.

M. Chauveau avait trouvé un argument dans la loi de Brauell-Davaine, qui prétend que la bactériémie charbonneuse ne traverse pas le placenta. Quoique dans ses expériences ce savant n'ait pu constater ce fait, nous savons aujourd'hui, après les travaux décisifs de MM. Straus et Chamberland, que les microbes traversent le placenta. Cela suffit pour retirer toute valeur démonstrative à l'expérience des fœtus réfractaires des brebis charbonneuses.

Les expériences *in vitro* offrent-elles une base plus solide aux théories de la soustraction ou de l'addition ? Les expériences de M. le professeur Chantemesse (1) bien avant celles de Garré et de Freudenreich (2) prouvent que les bouillons sur lesquels se sont développés certains microbes spécifiques (fièvre typhoïde) deviennent un

1. Chantemesse. *Traité de médecine*, Art. *Fièvre typhoïde*, Churcot, Bouchard et Brissaud.

2. Freudenreich (*Ann. del'Inst. Past.*) 1887, page 201.

milieu de culture, réfractaire à une nouvelle culture de ce microbe. Nous devons conclure, conformément aux théories énoncées, que le premier micro-organisme s'est emparé de toute la substance nutritive, également nécessaire à la vie des autres microbes, ou a sécrété des produits, qui sont aussi nuisibles pour d'autres espèces bactériennes. N'importe comment, il doit en résulter pratiquement, qu'un microbe, en s'emparant de toutes les réserves nutritives ou en sécrétant une substance empêchante générale, devra vacciner l'organisme contre les atteintes différentes de tout micro-organisme ou, du moins, d'un grand nombre d'entre eux. Il n'en est rien, car la clinique nous fournit de nombreux exemples d'exaltation de virulence par symbiose et l'expérimentation s'en sert à chaque instant pour les études de laboratoire.

D'ailleurs Sirotin (1) a démontré que la stérilité de ces bouillons est due à l'acidité provoquée par la première culture. Il suffit de les rendre alcalins pour leur restituer une grande partie de leur valeur nutritive. Dans l'organisme, la réaction se passant toujours dans un milieu alcalin, constamment renouvelé, par conséquent l'hypothèse de l'immunité, due à l'acidité de la matière empêchante, se trouve ainsi détruite.

Le sang est toujours alcalin, même après une infection par un microbe à sécrétions acides conférant l'immunité, et le coli-bacille, qui déverse continuellement dans l'organisme les toxines qu'il secrète dans l'intestin, n'est pas encore parvenu à modifier cette réaction sanguine.

1. Sirotin. *Zeitschrift., f. hygiene*. T. IV, page 262.

D'ailleurs, la règle de Freudenreich n'est pas aussi générale qu'on pourrait le supposer.

MM. Chantemesse et Widal (1) ont remarqué que le bacille typhique, ensemencé en strie sur gélatine, empêchait, après râclage, le développement d'un nouvel ensemencement fait sur cette même strie, alors que le coli-bacille y poussait encore assez bien. Par contre un ensemencement sur agar de coli-bacille, fait dans les mêmes conditions expérimentales, obviait au développement ultérieur, non seulement du coli-bacille, mais encore du bacille typhique.

Metchnikoff, dans ses expériences sur le choléra, a vu, dans les cultures en plaques, que pour le bacille virgule de Koch il y avait des microbes favorisants, empêchants et indifférents.

Certaines toxines par leur présence peuvent au contraire augmenter la virulence d'un microbe. C'est ainsi qu'en 1894, au laboratoire de M. le professeur Chantemesse et sur ses conseils, nous avons pu exalter rapidement, en 5 ou 6 passages, la virulence d'un streptocoque provenant d'un abcès érysipélateux et ensemencé dans un mélange au 1/4 de bouillon peptone et de toxine faible alcalinisée de colibacille. Nous avons ainsi obtenu la mort du lapin en quelques heures avec une goutte de culture, alors que le même streptocoque, en bouillon ordinaire, tuait à peine à 1 c. c. On ne peut ici invoquer

1. Chantemesse Widal, avril 1887 *et in traité médecine* de Charcot, Bouchard et Brissaud, page 693.

l'action de la toxine du colibacille qui, à la dose de 5 cc., n'était pas mortelle.

Enfin un dernier argument contre la théorie défendue par M. Chauveau, c'est qu'elle ne permet pas de comprendre l'immunité naturelle, quand il n'y a pas eu d'infection préalable et, même en supposant une immunité congénitale, la chose est tout aussi inexplicable, étant donnée la rapidité de l'élimination des produits toxiques par les urines. Tous les fœtus, d'ailleurs, ne sont pas immunisés au cours de la grossesse, — par exemple pour la variole ou la syphilis, — et toutes les mères n'ont pas des maladies infectieuses pendant la parturition. Dans ce dernier cas la matière empêchante serait plutôt une cause d'avortement que d'immunisation, pour le produit de la conception.

Nous pouvons donc conclure que les deux théories ne renferment pas à elles seules la vérité. Nous savons comment il faut interpréter les phénomènes qui leur ont donné naissance, mais ces explications, très claires pour ce qui se produit *in vitro*, ne satisfait pas l'esprit lorsqu'il faut les appliquer aux phénomènes qui se passent dans l'organisme.

En établissant toutefois le bilan des probabilités, c'est encore la théorie de Pasteur qui nous séduit davantage en permettant de concevoir l'immunité naturelle et acquise. L'addition de quelque chose de soluble tombe devant la preuve de l'effet émonctorial de l'organisme pendant la maladie et la convalescence.

La soustraction de quelque chose serait précisément la suppression de la sensibilité de l'organisme vis-à-vis des poisons microbiens. Quand il a perdu cette sensibilité, il l'a

perdue pour un temps plus ou moins variable quelquefois très long, suivant les microbes et leur virulence. On serait donc tenté, *a priori*, de considérer l'immunité comme une sorte d'anesthésie des cellules à l'égard des toxines. Il ne faudrait pas cependant, comme nous le verrons plus loin, vouloir trouver dans cette proposition l'expression entière de la vérité.

CHAPITRE IV

LES THÉORIES BIOLOGIQUES DE L'IMMUNITÉ

L'immunité ne pouvait s'expliquer par l'impossibilité pour les agents morbides de se développer dans certains milieux. En effet, si les entozoaires ont un habitat particulier, les microbes, eux, sont moins exigeants et s'adaptent très facilement à un milieu biologique ou artificiel. Cette adaptation est très ample. Ainsi le bacille charbonneux se multiplie non seulement chez les mammifères, mais encore chez les oiseaux, les reptiles, les batraciens et même les invertébrés. Il pousse sur tous les milieux de culture artificiels, végétaux ou animaux. Or ce microbe si peu exigeant, devrait ne pas rencontrer d'espèces réfractaires et cependant nous avons vu qu'il s'en trouve un grand nombre, même chez les mammifères.

Il fallait donc conclure que l'Immunité était due à autre chose qu'une simple question de milieu.

§ 1. — *Les théories cellulaires.*

Les théories précédentes étaient trop chimiques, pas assez biologiques et ne sauraient expliquer une Immunité

durable. Leur insuffisance, comprise par plusieurs savants, fit rechercher ailleurs la cause de cet état particulier de l'organisme.

Je ne citerai, que pour mémoire, la théorie organiciste, qui reconnaissait à un organe en particulier une action spécifique dans la genèse de l'immunité. Wooldridge et Wright attribuent tout d'abord au thymus ce rôle prépondérant. Grammatchikoff arrive à des résultats diamétralement opposés en se replaçant dans les mêmes conditions. Hankin voit dans la rate l'organe générateur des proteïdes défensives. Les recherches ultérieures de Christmas-Dirking, Holmfeldt, celles de Vaillard, de Tizzoni et Catani ont démontré la part que cet organe prend à la création de l'immunité. Werigo rapporte ensuite ses observations sur la destruction du bacille charbonneux dans le foie et veut considérer la glande hépatique comme le centre constant de la destruction microbienne. Cette théorie trop exclusiviste, trop étroite ne peut être vraie. Il faut considérer l'immunité comme une propriété générale de l'organisme et non seulement de tel ou tel viscère. Aujourd'hui nous savons la part qui revient aux glandes hépatiques, spléniques et lymphatiques en général, dans la défense de l'organisme.

La théorie de Grawitz, complètement abandonnée est curieuse, parce qu'elle marque l'acheminement des esprits vers la théorie cellulaire. Cet auteur faisait des maladies bactériennes un *struggle-for-life* entre les éléments anatomiques et les microbes ; suivant que la victoire restait aux premiers ou aux seconds, le malade guérissait ou succombait. M. Duclaux supposait que les cellules de nos

tissus emportaient de cette lutte des propriétés nouvelles, qui les rendaient moins vulnérables et leurs descendants restaient doués de ces mêmes propriétés pendant un certain nombre de générations, variables avec le degré de puissance de la modification originelle.

Mais c'est Metschnikoff qui le premier donne une démonstration expérimentale de cette hypothèse ; dont il fait la base de sa théorie phagocytaire. En opposition avec elle, nous trouvons la théorie humorale défendue en France par M. le professeur Bouchard et son école.

Ce professeur disait en 1886, dans son cours, que *vraisemblablement la modification chimique de l'organisme, à la suite d'une maladie infectieuse s'accompagnait d'une modification dynamique et qu'à côté de l'altération purement chimique des humeurs, il y avait aussi une altération fonctionnelle de la nutrition qui assurait la persistance de l'état nouveau créé par la maladie* (1).

Ces deux théories, soutenues avec conviction de part et d'autres nous ont valu des travaux admirables et des expériences fort intéressantes. Dans ces débats scientifiques l'avantage est resté à Metschnikoff et à ses collaborateurs. Il a su démontrer par de patients travaux le bien fondé de ses idées et conquérir pas à pas les nombreux faits sur lesquels s'appuie sa théorie. Au cours de ses recherches, il a soulevé de nombreuses discussions, des controverses puissantes, mais il a toujours su en triompher grâce à l'impeccabilité de sa technique.

Aujourd'hui, presque tous les savants s'accordent à re-

1. Marfan. *In Bulletin médical*, septembre 1889.

connaître que les phagocytes sont l'élément essentiel de défense de l'organisme contre les microbes pathogènes, qu'ils peuvent les englober vivants et virulents, les tuer et les digérer. C'est ce qui résulte du compte-rendu des trois séances de la Société pathologique de Londres, consacrées, en 1892, aux questions de l'immunité et la phagocytose résumées dans cette note : « *La majorité des auteurs s'est prononcée en principe pour la théorie de la phagocytose* » (1). Voyons à présent en quoi consiste cette théorie.

§ 2. — *La théorie de la phagocytose.*

On avait observé depuis longtemps que toute détérioration organique locale était suivie d'un afflux leucocytaire. Hofmeister avait vu les leucocytes absorber les peptones. On les avait également vu englober les particules étrangères, des poussières, des grains de cinabre, des pigments de cristaux d'hémoïdines etc. Glüge décrivait un processus analogue autour des foyers inflammatoires des centres nerveux et Ranvier, dans la névrite, lui attribuait la disparition des gaines myéliquies. Le gonocoque de Neisser venait encore démontrer que ces globules sont capables de s'emparer du microbe.

Toutes ces données restaient cependant sans cohésion. C'est Metschnikoff (2) qui le premier a établi le rôle

1. *Deutsche, Medicinische, Wochenschrift* 1892, p. 296.

2. Metschnikoff. *Pathol. comp. de l'Inflam.*, Paris 1892.

joué par ces cellules dans la défense de l'organisme. Voyons rapidement comment il fut amené aux conclusions qui forment la base de la théorie phagocytaire.

La première étude sur ce point est venue de l'anatomie pathologique. En 1883 ce savant, étudiant au point de vue zoologiste les modifications qui apparaissent chez les protozoaires et les métazoaires, mit en relief l'existence d'une digestion intra-cellulaire. Il vit que sous l'influence d'une cause d'irritation quelconque, — brûlure, corps étrangers, microbes, etc. etc., — ces êtres inférieurs réagissent par l'intermédiaire de certaines cellules douées de mouvements amiboïdes. Les amibes se nourrissent de bactéri-dies ; de petits Monades introduisent dans leur corps des filaments de leptothrix dix fois plus longs qu'eux-mêmes. Le mécanisme de cette absorption se fait par des mouvements amiboïdes et des prolongements pseudopodes. La bactérie englobée est digérée et détruite.

Le premier exemple de ce processus a été vu par Metschnikoff(1) chez un petit crustacé d'eau douce, la Daphnia. Ces animaux sont sujets au parasitisme d'un champignon de la famille des levures (*monospora bispicidata*). Celui-ci pénètre dans l'estomac en même temps que les

1. Consulter à ce sujet : Metschnikoff. *Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes*. *Ann. de l'Inst. Past.*, 1887. *De la lutte entre les cellules et le micro-organisme de l'érysipèle* (Wirchow's) *Archiv.*, 1887 et *Ann. de l'Inst. Past.*, 1887. Christmas-Derekinck-Holmfeld. *Immunité et phagocytose*. *Fortschr.-f.-med.*, 1887, n. 13, page 401 et dans *Ann. Inst. Past.* par Straus, 1887. Le Dantec, thèse Paris, 1891. *Digestion intra-cellulaire des protozoaires*.

aliments. Les spores de ce parasite sont hérissées de pointes qui perforent l'intestin de l'animal. Aussitôt les phagocytes engagent la lutte, les englobent, les détruisent. Cependant, si les spores ont le temps de germer, de donner des conidies, les phagocytes continuent encore la lutte, mais ne peuvent incorporer qu'une partie de ces conidies. Celles-ci se développent plus rapidement, finissent par détruire les phagocytes, et la daphnie succombe.

Il s'agissait de démontrer que chez les êtres supérieurs la défense contre les maladies infectieuses, était due à un phénomène identique. Metschnikoff transporta dans l'étude anatomo-pathologique de l'homme et des animaux ses procédés de recherche sur les êtres inférieurs, et il vit que le bourrelet de l'érysipèle présentait des traces évidentes de la lutte entre les microbes et les cellules. Les streptocoques y étaient entourés, absorbés, digérés par les leucocytes polynucléaires. C'était encore ainsi que se faisait la défense de l'organisme contre l'envahisseur.

A ces cellules qui jouaient le rôle de protection par le procédé de l'absorption et de la digestion des microbes, il donna le nom de phagocytes, et à l'ensemble du phénomène, le nom de phagocytose (1).

Les cellules douées du pouvoir phagocytaire sont les unes mobiles, les autres fixes, mais toutes douées de mouvements amiboïdes. Les phagocytes mobiles, sont en majeure partie composés de globules blancs du sang et

1. Metschnikoff. *La phagocytose*, *Indep. Med.*, 1887, page 49.

de la lymphe, mais tous les leucocytes ne sont pas phagocytaires.

Seuls les globules mono et polynucléaires, jouissent de ce pouvoir.

Les globules mononucléaires volumineux dérivent du lymphocyte et sont très riches en suc nucléaire. Les globules polynucléaires (neutrophiles ou pseudo-eosinophiles) ont un noyau fragmenté, mais cependant relié, aux divers segments, par de fins tractus.

Les cellules fixes phagocytaires sont douées de mouvements amiboïdes et peuvent se déplacer à un moment donné. Elles sont mononucléaires. On les trouve dans le foie, la rate, les ganglions, la moelle osseuse, l'endothélium des vaisseaux et des alvéoles pulmonaires, le péritoine et le tissu conjonctif.

Les éléments polynucléaires ou *microphages* sont les principaux agents de la diapedèse, les véritables cellules migratrices. Leur rôle est prépondérant dans les maladies infectieuses à forme aigue, à marche rapide.

Les éléments mononucléaires ou *macrophages*, jouent au contraire le principal rôle dans les affections chroniques, les maladies qui s'accompagnent de formations néoplasiques, les tubercules lépreux et tuberculeux etc.

Tous les phagocytes sont d'origine mésodermique, à l'exception toutefois de la cellule nerveuse qui jouit de propriétés semblables pour le bacille de Hansen.

Cette théorie de la phagocytose est la première en date de la résistance aux microbes par des éléments cellulaires et celle qui représente, dans l'état actuel de la science, les faits les plus certains contrôlés par l'observation.

Dans cette théorie cellulaire l'immunité s'expliquerait par la propriété qu'auraient acquise originellement ou par éducation préalable, les cellules phagocytaires des animaux réfractaires de n'être plus détruites par les microbes et leurs sécrétions, mais de pouvoir au contraire résister à ces sécrétions et absorber et digérer les microbes.

§ 3. — *Examen de la théorie phagocytaire.*

Metschnikoff prétend que les phagocytes ont le pouvoir d'englober, de tuer et de digérer les microbes et que, dans l'infection, ce sont eux les défenseurs de l'organisme.

Il lui faut donc démontrer ce pouvoir et expliquer la raison de cette arrivée phagocytaire au point lésé.

En injectant sous la peau d'un animal une culture microbienne et en prenant ensuite à des intervalles réguliers une goutte de l'exsudat, on voit que les microbes, libres au début, se trouvent bientôt presque en totalité à l'intérieur des cellules phagocytes.

Injectons dans les veines d'un animal une culture microbienne. En prélevant une goutte de sang dans les mêmes conditions que précédemment, on constate également cet englobement des bactéries par les phagocytes. Une heure après l'injection d'une culture charbonneuse dans le sang de lapin, celui-ci ne contient plus une seule bactérie et, comme l'a démontré M. Werigo, le sang est redevenu stérile.

Cette intervention des phagocytes n'est pas toujours aussi active.

Ce premier fait d'englobement des microbes a été depuis contrôlé par MM. le professeur Bouchard, pour les lapins vaccinés contre le bacille pyocyanique ; Sanarelli, pour le vibrion avicide ; Grüber et Metschnikoff, pour le vibrion cholérique et par plusieurs autres savants dans des circonstances nombreuses et diverses. Il est donc bien évident et personne ne songe à le contester aujourd'hui.

Pour être efficace cet englobement doit être suivi de la destruction du microbe.

Comment s'opère cette destruction ?

Par une véritable action chimique, une sorte de digestion intra-cellulaire.

Rossel a constaté que le noyau des cellules phagocytaires secrète un acide analogue à l'acide urique et plus bactéricide que l'acide acétique. Cet acide nucléique, gardé en réserve dans le protoplasma, s'accumule autour du microbe englobé, l'entoure et le détruit. S'il est neutralisé par la sécrétion microbienne ou si le phagocyte, ayant perdu sa vitalité, laisse écouler son contenu dans le plasma, la destruction du microbe ne s'effectue plus.

Ces phénomènes d'englobement peuvent être constatés de visu. De même que chez les êtres unicellulaires, pendant la digestion, on voit ici se former des vacuoles autour des microbes, puis ceux-ci disparaissent peu à peu, désagrégés. Si au contraire les micro-organismes présentent une résistance grande à l'action destructive des phagocytes, comme les spores, les bacilles tuberculeux et lépreux, la digestion est plus lente et souvent le phagocyte

se contente d'anéantir leur force nocive en les immobilisant dans son protoplasma.

Restait enfin un dernier point à élucider : la présence constante des phagocytes au point inoculé.

Pfeiffer, puis Engelmann et Stahl ont remarqué, chez les végétaux inférieurs, une propriété curieuse. Un plasmodium, *Pæthodium septicum*, est placé sur les parois d'un verre humide. Si on verse dans le verre une infusion d'écorce de chêne, milieu où il vit d'ordinaire, le végétal se dirige vers elle ; mais si on remplace cette solution par un liquide contenant de la glucose, par exemple, le végétal s'en éloigne aussitôt. En répétant souvent l'expérience le plasmodium s'habitue peu à peu à cette solution et finit même par la rechercher. Remplaçons cette solution faiblement sucrée par une solution concentrée ; nous verrons encore se reproduire les mêmes phénomènes de répulsion, qu'il sera facile de faire disparaître par une accoutumance à des doses progressivement plus fortes. On donne à ce phénomène d'attraction le nom de chimiotaxie positive, et de chimiotoxie négative au phénomène inverse de répulsion. Ces faits peuvent s'observer également chez les myxomycètes (de Bary), chez les filaments séminaux des fougères, chez les bactéries (Pfeiffer).

Cette propriété d'attraction appliquée aux leucocytes avait déjà été pressentie par Metschnikoff, puis formulée par Peckelharing, après ses recherches. Massart (1) et Bordet instituèrent un certain nombre d'expériences, qui furent confirmées plus tard par Gabritchewsky, à l'Ins-

1. Massart, *Sem. Méd.* 1889.

titut Pasteur. Ces auteurs se servent de petits tubes capillaires remplis de solutions différentes et constatent, suivant les cas, l'intensité de cette chimiotoxie par le pointage des phagocytes qui ont pénétré dans les tubes. De ces expériences il résulte que les toxines microbiennes exercent sur les phagocytes une chimiotoxie qui peut-être, selon les cas, négative ou positive. Cette variabilité dépend, non seulement de l'espèce animale en expérimentation, mais encore de l'origine toxique et du degré de toxicité du produit.

Il est donc facile de concevoir à présent le mécanisme de la phagocytose. Attirés par une chimiotoxie positive provoquée par la toxine microbienne, les phagocytes se dirigent vers le point d'inoculation grâce à leurs mouvements amiboïdes et par des phénomènes de diapédèse. Ils englobent les micro-organismes, les tuent, les détruisent par une digestion intra-cellulaire.

Un excès de toxine, une virulence plus forte peut amener une chimiotoxie négative durable ou temporaire, si les phagocytes parviennent à acquérir cette accoutumance.

D'après MM. Charrin et Gley (1) les phénomènes de diapédèse seraient sous la dépendance des centres vaso-moteurs. Chez les animaux réfractaires, il y aurait renforcement des centres vaso-dilatateurs contre la toxine micro-

1. Charrin et Gley. *Recherches expérimentales sur l'action des produits sécrétés par le bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur.* Arch. de physiol., 1890 n. 4. Compt. rend. de la Soc. de biol., 1891. Arch. de physiologie, 1891 n. 1,

bienne ; par contre, chez les animaux sensibles, il y aurait un affaiblissement de ces mêmes centres vaso-dilatateurs. Ce rôle si important, joué par les centres vaso- moteurs, n'est pas cependant, croyons-nous, considéré par ces auteurs comme le *primum movens* des phénomènes chimio-tactiques qu'on observe chez les animaux infectés.

CHAPITRE V

LES THÉORIES BIOLOGIQUES DE L'IMMUNITÉ (*suite*).

§ 1. — *Les théories humorales.*

Quelques auteurs n'ont pas voulu reconnaître aussitôt la théorie phagocytaire de Metschnikoff. Ils avaient pour cela des raisons plausibles, fournies par l'expérimentation, qui leur faisaient attribuer, dans le mécanisme de l'immunité le rôle prépondérant à l'état des humeurs. C'est l'origine de la théorie humorale tour à tour reprise abandonnée ou modifiée par ses auteurs.

On reconnut d'abord à ces humeurs des propriétés bactéricides ; puis des propriétés atténuantes sur la vitalité des microbes. S'adressant ensuite aux toxines, on vit que les humeurs jouissaient de propriétés anti-toxiques, qui avaient un certain pouvoir préventif. Ces différentes découvertes donnèrent naissance à autant de théories.

§. 2. — *La théorie bactéricide des humeurs.*

Dans cette théorie humorale, la première que l'on ait opposé à la théorie phagocytaire, les humeurs ne sont

plus restées un milieu de culture favorable pour les microbes, mais sont devenues au contraire un milieu de culture impropre sous l'influence de conditions particulières qui ont créé l'immunité. Elles ont acquis des propriétés qualifiées bactéricides, détruisant les microbes, leur faisant perdre leur état normal, leurs qualités nocives pour les transformer en éléments inertes, sans virulence.

Cette théorie avait eu pour point de départ une observation déjà ancienne de Traube. En injectant dans le corps d'un animal sain des liquides altérés et contenant des microbes, cet auteur avait constaté que ceux-ci, après avoir été introduits dans le sang, y disparaissaient. La question entra dans une voie d'expérimentation suivie avec Fodor (1) en 1887. Il montra que le sérum retiré du sang d'un animal réfractaire détruisait les microbes que l'on ensemençait dans ce liquide.

L'année suivante Nuttall (2) et Nissen (3), du laboratoire de M. Flügge (4), reprirent ce travail et aboutirent à la conclusion du pouvoir bactéricide des humeurs chez les animaux réfractaires. Behring (5) étudia plus com-

1. Fodor. *Sur la propriété destructive des bactéries par le sang* Deutsche med. Wochenschrift, 1887, n° 84 page, 745.

2. Nuttall. *Influence bactéricide de l'org. animal.* Zeitschrift f. Hygiène, 1888, t. IV p. 353.

3. Nissen. *Contribution à l'étude de la propriété bactéricide du sang.* Zeitschrift f. Hygiène, 1889, t. VI p. 487.

4. Flugg. *Etudes sur l'atténuation des bactéries virulentes et l'immunité acquise de* Zeitschrift f. Hygiène, 1888, t. IV p. 298.

5. Behring. *Propriétés bactéricides du sang de rat.* Centralbl. für Klinisch. Médecine, 1888, n° 38 p. 681.

plètement cette question et donna à la théorie de l'état bactéricide des humeurs une importance considérable. Il montra que les rats blancs, réfractaires au charbon, avaient un sérum très alcalin, doué, *in vitro*, d'un très grand pouvoir bactéricide contre la bactérie charbonneuse.

L'accord se fit rapidement sur cette question et en Allemagne, Koch et ses élèves, Buchner et son école adoptèrent la théorie de Behring.

En France, M. le professeur Bouchard et son école firent un accueil bienveillant à cette théorie bactéricide, qu'ils appuyèrent de leurs travaux personnels.

MM. Charrin et Roger (1) observent que les humeurs des lapins, vaccinés contre le bacille pyocyanique, entraînent le développement de ce microbe, qui perd ses qualités chromogènes et virulentes, comme lorsqu'il est soumis à l'action d'un antiseptique. Emmerich et de Mattei (2) remarquent l'atténuation rapide subie par le bacille du rouget du porc dans le corps des vaccinés. Behring et Nissen font une constatation analogue pour le vibrion avicide.

A quoi était due cette propriété bactéricide? Behring l'attribuait à la présence d'une base organique, Buchner à des matières albuminoïdes spéciales, les alxéines, ou protéines défensives.

1. Charrin et Roger. *Soc. de biol.*, nov. 1889.

2. Emmerich et de Mattei. *Fortschrift der med.*, 1888, p. 129.

§ 3. — *Examen de la théorie bactéricide.*

Cette théorie semblait donc avoir pour elle des constatations expérimentales solides. Mais bientôt on remarqua des faits étranges. D'abord la coexistence de la propriété microbicide du sérum et de l'immunité pour un même microbe n'a été signalé que chez le rat, vis-à-vis de la bactériidie charbonneuse. Cette propriété n'existe pas chez les jeunes rats, dont le sang très bactéricide ne les empêche pas de contracter le charbon. Cette immunité est bien relative, car Metschnikoff et Roux parviennent à donner le charbon à ces animaux en les inoculant, sans provoquer d'hémorrhagie au lieu de la piqûre. L'hémorrhagie, en amenant au contact des bactériidies un peu de sérum, riche en phagocytes, empêchait les animaux de prendre la maladie.

Le chien réfractaire au charbon possède un sérum qui n'est nullement bactéricide et le lapin, qui est très sensible au bacillus anthracis, a au contraire un sérum extrêmement bactéricide. Behring et Nissen expérimentent sur des espèces animales réfractaires au pneumocoque et ne constatent jamais la présence d'un sérum microbicide. La propriété bactéricide du sang ne semblait donc pas en rapport avec l'immunité.

La première objection que l'on puisse faire à ces expériences est qu'on ne peut conclure des constatations *in vitro* sur sérum à la valeur du plasma vivant. Plasma vivant et sérum, — produit artificiel, — sont deux choses

bien différentes car les modifications subies par le sang sous l'influence du fibrin-ferment, dès sa sortie des vaisseaux, sont assez complexes pour que la physiologie et la chimie biologique n'aient pas encore dit le dernier mot.

En effet si le sérum du rat blanc est microbicide pour la bactériidie charbonneuse, son plasma vivant ne l'est pas du tout. Mais il y a d'autres preuves des différences d'action du plasma et du sérum. Ainsi le vibrio Metschnikowi, qui meurt en quelques heures dans des tubes remplis de sérum de cobayes vaccinés, reste au contraire plusieurs jours vivant dans l'organisme de ces mêmes animaux ; et la bactériidie du charbon, qui tue si vite le lapin, est au contraire détruite rapidement par le sérum de cet animal.

Lubarsch (1) a constaté souvent qu'une goutte de sang de lapin extraite de l'organisme tue *in vitro* plus de bactériidies qu'il n'en faut pour donner à l'animal une maladie mortelle. A ceci Buchner répond (2) que dans les vaisseaux du lapin les bactériidies peuvent former des thrombus et se soustraire de la sorte à l'influence bactéricide du sérum. Mais Lubarsch (3) observe avec raison que ces thrombus doivent se former tout autant chez le lapin vacciné qui pourtant ne meurt pas.

Emmerich et de Mattei (4) ont prétendu alors que l'or-

1. Lubarsch. *Untersuchungen über die Ursachen Der angeborenen und erworbenen Immunität* 1891, p. 135.

2. Buchner. *Munch med. Wochensch*, 1891 p. 378.

3. Lubarsch. *Über Immunität und Schutzimpfung*, 1892 p. 15.

4. Emmerich et de Mattei *Fortschrit der med*, 1888 p. 729.

ganisme vacciné sécrétait des produits antiseptiques. Mais des expériences de contrôle ayant démontré le mal fondé de leur prétention, Emmerich est revenu lui-même sur cette théorie et l'a remplacée par celle des immuno-toxoprotéines, ou corps dissous, qui détruisent les bactéries. Rien encore ici ne vient confirmer l'hypothèse de ce savant.

La théorie des antiseptiques du sang est inadmissible en présence des expériences suivantes. Le bacille du rouget du porc, par exemple, reste 8 heures vivant dans le corps des animaux vaccinés; alors que *in vitro* d'après Emmerich il serait tué en deux heures au plus. On sait en outre qu'il faut moins d'antiseptique pour empêcher le développement d'une bactériémie que pour la tuer.

M. Lingelsheim (1) a démontré que, pour tuer toutes les bactériemies charbonneuses ensemencées dans du sérum, il faut ajouter un agent chimique double de celui qui est nécessaire pour empêcher leur développement. Si donc l'action bactéricide du sérum est due à un agent antiseptique, cette action sera encore plus énergique pour empêcher le développement du microbe. Or nous savons qu'il n'en est rien et Buchner, lui-même, est forcé de reconnaître que la germination des spores et le développement abondant des bactériemies ne sont nullement entravés par cette propriété bactéricide.

Enfin tous les animaux vaccinés ne présentent pas un sang bactéricide. Si quelques espèces, par exemple les cobayes pour le vibron avicide, remplissent ces conditions,

1. Lingelsheim. *Zeitch f. Hyg.* Bd VIII 1890, p. 201-206.

par contre les moutons vaccinés contre le charbon ont, ainsi que les moutons neufs, un sang ne jouissant d'aucune propriété microbicide.

Sur le sérum les mêmes contradictions abondent. Metschnikoff obtient des cultures très belles de *coccobacillus suinum* sur du sérum de lapins vaccinés contre la pneumo-entérite des porcs. Sanarelli, reprenant les expériences de Behring et Nissen, constate qu'en prolongeant l'observation au delà de 20 heures, c'est-à-dire du moment où les cultures sur plaques commencent à devenir négatives, on s'aperçoit que peu à peu il y a un commencement de développement et après trois jours les cultures sont aussi puissantes que celles faites sur du sérum d'animaux non vaccinés. Après quelques heures le sérum bactéricide peut donc devenir un excellent milieu de culture. Le microbe, inoculé dans la chambre antérieure de l'œil d'un animal vacciné, milieu humoral par excellence, non seulement n'y périt pas, comme l'ont remarqué Behring et Nissen, mais, par une sorte d'accoutumance, peut ensuite se développer fort bien *in vitro* dans le sérum de ce même animal. Nuttall et Nissen avaient remarqué que cette propriété bactéricide du sang était très fragile et disparaissait quelques heures après sa récolte ou par un chauffage à 55°.

Comment interpréter cependant la destruction que subissent momentanément les microbes en présence du sérum ? Par un changement de milieu.

Il est d'observation courante que la virulence d'un microbe s'atténue par un répiquage sur un milieu différent. Avec M. le professeur Chantemesse, dans ses travaux sur

le bacille typhique, nous avons vu à maintes reprises cet affaiblissement de virulence se produire par un ensemencement sur des bouillons, identiques comme formule, mais préparés à des moments différents. C'est une des difficultés que ce savant a rencontrées et qu'il a eu à résoudre au cours de ses recherches sur le sérum anti-typhique.

Wurtz avait vu l'influence bactéricide des milieux divers, surtout l'albumine de l'œuf, et Curth Braem remarquait également une dégénérescence microbienne par l'ensemencement dans l'eau distillée. Haffkine (1), dans ses études sur les infusoires, observait une mort rapide de ces derniers lorsqu'ils sont transportés d'une eau, dans une autre eau un peu dissemblable. Il a constaté aussi qu'en adaptant le bacille typhique à l'humeur aqueuse des lapins, un grand nombre d'individus périssaient lorsqu'on transportait brusquement ce micro-organisme dans le bouillon nutritif, qui était d'abord son bouillon de prédilection.

Freudenreich (2) a fait la même constatation avec le bouillon de choux, milieu très favorable pour la culture des bactéries. Christmas (3) a observé la mort d'un grand nombre d'individus après le transport brusque des bactéries, cultivées dans le sérum, dans un bouillon nutritif de qualité excellente.

Metschnikoff, se basant sur ces données, attribuait ce

1. Haffkine. *Ann. de l'Inst. Pasteur* 1890, page 363.

2. Freudenreich. *Ann. de microgr.* 1891 page 429.

3. Christmas. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, page 493.

phénomène à une question d'adaption. « Sans pouvoir préciser le rôle intime de facteurs actifs, je dois dire que le changement brusque de milieu exerce souvent sur les bactéries une influence très funeste. Il m'est arrivé maintes fois de retirer l'exsudat charbonneux du corps des cobayes et, après l'avoir transporté en gouttes suspendues dans une étuve, de constater la mort de toutes ou de la plus grande quantité des bactéries contenues dans cette humeur. Cet exsudat manifestait donc une propriété bactéricide des plus actives, ce qui n'empêchait nullement le cobaye, fournisseur du liquide, de succomber au charbon le plus régulier. » Nous pouvons donc conclure qu'on ne peut induire de ce qui se passe dans le sérum *in vitro* à ce qui se passe dans le plasma. En effet le sérum renferme les produits de destruction d'un grand nombre de leucocytes qui possèdent, eux, cette substance bactéricide. Tandis que, dans le plasma vivant, les leucocytes ne laissent pas échapper cette substance.

La théorie bactéricide des humeurs est donc impuissante à expliquer les phénomènes observés chez les êtres réfractaires, car il n'y a pas une corrélation constante entre le pouvoir bactéricide *in vivo* et l'immunité naturelle ou acquise.

§ 4. — La théorie atténuante des humeurs.

Tant d'exemples contradictoires ont fait délaisser la théorie bactéricide par son principal promoteur. Behring (1) considère un grand progrès, l'abandon qu'il fait

1. Behring. *Centr. Bl. f. Bakt.* 1892. Bd. XII, page 80.

de ses idées pour adopter une autre modification de la théorie humorale, Buchner lui-même n'a plus osé la préconiser au congrès de Leipzig (1) et Flügge depuis longtemps ne la défend plus.

En France cependant, M. le professeur Bouchard et son école la soutiennent encore, mais en donnant au mot bactéricide un sens plus large. Pour MM. Bouchard et Charin (2), « *une humeur est réputée bactéricide, si les agents qu'on y sème ne se développent ni en qualité, ni en quantité voulues; les formes, les sécrétions peuvent être plus ou moins modifiées, la pullulation entravée à des degrés divers sans que pour cela les microbes soient nécessairement tués.* »

Toutefois M. le professeur Bouchard ne nie pas le rôle cellulaire des phagocytes, et, s'il ne lui accorde pas une influence prépondérante dans la défense de l'organisme, ce serait néanmoins aller à l'encontre des idées de ce savant que de vouloir lui attribuer une théorie purement humorale. Voici en effet en quels termes ce professeur expose son opinion : « *Dans la maladie infectieuse (3) il y a une première période où les microbes, en paralysant le centre vaso-dilatateur, font que l'infection et l'intoxication vont graduellement croissantes. Pendant ce temps ils préparent la seconde période où l'état bactéricide atténue le microbe, diminue ses sécrétions toxiques et oblige enfin à laisser s'accomplir le phagocytisme, qui*

1. *Semaine médicale*, 1892, page 168.

2. *In Pathologie générale* (immunité).

3. Bouchard. *Bull. Méd.*, p. 738.

termine le drame. Dans la maladie infectieuse, les matières bactériennes nuisibles agissent d'emblée, les matières utiles agissent tardivement. Mais l'effet nuisible cesse rapidement, tandis que l'effet utile dure longtemps ».

D'autre part cet auteur écrit : « *Quelle que soit la théorie que l'on adopte l'immunité paraît se réduire à une propriété que les cellules ont, dans un cas, reçue de leurs ascendants, dans un second cas, acquise par voie d'éducation. Les plasmas sont en partie ce que les cellules les font ; il en résulte que le pouvoir bactéricide, aussi bien que le phagocytisme, se trouve être une dépendance de la vie organique. Dès lors les diverses conditions visant l'état réfractaire se ramènent à un seul point : l'activité cellulaire modifiée par une infection ».*

MM. Roger et Charrin, (1) au XIII^e Congrès international de Médecine, répondant à Metschnikoff reviennent d'ailleurs sur cette affirmation qu'ils résument ainsi : « *M. Bouchard a proclamé que l'immunité est une propriété cellulaire. Les cellules exercent leur rôle de protection à l'aide de deux procédés : 1^o en sécrétant des substances bactéricides qui diminuent l'activité des microbes et des substances antitoxiques qui augmentent la résistance de l'organisme ; 2^o par la phagocytose ».*

Il semble que, tout organisme dérivant de la cellule, et les humeurs étant des productions cellulaires, on est forcé

1. *Bull. Méd.*, 19 au 26 août 1897 p. 827.

de faire remonter les phénomènes biologiques à la cause initiale, c'est-à-dire à la cellule.

Mais en réalité la question ainsi posée ne serait pas sur son véritable terrain. Il s'agit de savoir si ce sont les cellules qui détruisent les microbes et leurs toxines, ou si ce sont les humeurs qui atténuent les uns, neutralisent les autres ; l'intervention des phagocytes ne jouant qu'un rôle secondaire, « *produisant l'impression de tombes, apparaissent derrière la ligne de bataille après l'achèvement de la lutte* », pour citer l'expression de M. Flügge (1.)

Voyons donc les expériences sur lesquelles repose la théorie atténuante des humeurs. Ces expériences sont de deux ordres : les unes ont trait à l'action *in vitro*, les autres *in vivo*.

Metschnikoff (1) avait vu qu'en ensemençant du bacille charbonneux sur du sérum de moutons vaccinés, la virulence de ce microbe diminuait au point de devenir inoffensive pour les lapins. Ce fait était presque oublié, lorsque M. Charrin, en cultivant le bacille pyocyanique sur du sérum de lapins vaccinés, vit qu'il s'y développait moins bien, prenait différentes formes de dégénérescence et perdait la propriété de donner la matière colorante.

Gamaleia, expérimentant dans les mêmes conditions sur la bactériodie charbonneuse et le charbon symptomatique, observe pareillement des formes d'involution très accentuées.

Ces formes n'étaient pas toujours aussi marquées.

1. Flügge. *Zeitch. f. Hyg.*, 1888, Bd IV, p. 226.

2. Metschnikoff. *Brit méd. Journal* 1892, page 379.

M. Roger, (1) cultivant comparativement, sur du sérum de lapins neufs et de lapins vaccinés le streptocoque de l'érysipèle, vit que les cultures étaient en tous points semblables sous le rapport de l'abondance, de la longueur et de la conformation des chaînettes; mais les microbes développés sur le sérum des animaux sains gardaient leur virulence, tandis que ceux cultivés sur le sérum des vaccinés se montraient au contraire inoffensifs.

C'était là première expérience bien nette sur la propriété atténuante, ne s'attaquant pas à la morphologie du micro-organisme, mais seulement au facteur virulence. Ces expériences furent répétées par ce même auteur (2) sur le pneumocoque et le bacille pyocyanique et par Courmont sur le staphylocoque. Les résultats obtenus furent identiques.

MM. Charrin et Roger (3) transportèrent également sur les animaux leurs recherches commencées *in vitro*.

Ils virent qu'en injectant du bacille pyocyanique virulent sous la peau d'un animal vacciné et en retirant quelques temps après la sérosité pour l'inoculer à un animal témoin, les effets pathogènes du microbe étaient alors insignifiants. Ces auteurs montrèrent encore que cette action atténuante, appartenait non seulement au sérum sanguin, mais encore aux autres tissus de l'organisme.

1. *Semaine méd.* 1890, page 397.

2. Roger, *Rev. gén. des Sciences*, 1891, page 413.

3. Roger et Charrin. *Sem. Méd.* 1892, page 296.

§ 5. — *Examen de la théorie atténuante.*

Si ces expériences prouvent une action atténuante des humeurs, elles n'infirment, en aucune façon, l'action phagocytaire et ne démontrent pas si cette propriété atténuante préexistait ou si elle n'est que le résultat actuel de la lutte organique.

Prenons d'abord les exemples d'atténuation *in vitro*. En premier lieu il y a des cas nombreux où le microbe ne s'atténue nullement lorsqu'on le cultive sur le sérum des animaux vaccinés. C'est ainsi que le pneumocoque, cultivé dans ces conditions, donne très souvent une septicémie mortelle chez les lapins neufs. Le coccobacille de la pneumo-entérite des porcs (1) produit les mêmes résultats. On peut donc conclure que, dans la grande majorité des cas, le microbe ne subit pas d'affaiblissement dans le sérum des animaux vaccinés et, s'il paraît atténué, c'est que son action nocive se trouve contre-balancée.

C'est en effet ce qui arrive. Comme l'a prouvé Metschnikoff pour le *coccobacillus suinum*, plus maniable que le streptocoque, si avant d'inoculer ce microbe supposé atténué, on le dépouille, par un lavage, de tout le sérum sur lequel on le cultivait, on s'aperçoit qu'il est resté très virulent. Alors que le microbe avec le sérum provenant d'un animal vacciné n'est pas nocif, le microbe débarrassé de ce sérum se montre par contre tout aussi virulent que primitivement. Le microbe n'est donc pas at-

1. Metschnikoff. *Ann. de l'Inst. Past.* 1892, page 296.

ténué par le sérum des animaux immunisés. S'il paraît atténué, il emprunte cette apparence au sérum qui l'accompagne, et qui lui est doué, comme on sait, de propriétés préventives.

Mosny, sur le pneumocoque et Sanarelli, sur le vibron avicide, sont parvenus aux mêmes résultats. Les expériences contradictoires d'Arkharoff sur le pneumocoque n'ont aucune valeur et personne ne songe aujourd'hui à les invoquer, tellement la technique de cet auteur a été reconnue défectueuse. Après avoir déclaré que le pneumocoque, dans le sérum des vaccinés, meurt au bout de six à huit jours, cet expérimentateur, pour éprouver la virulence du microbe ainsi cultivé, l'inocule, après le huitième ou neuvième jour de culture, c'est-à-dire quand il est mort (1).

MM. Roger et Charrin (2) ont essayé de démontrer que les microbes s'atténuaient rapidement dans le sang des animaux vaccinés. Ils injectaient du bacille pyocyanique à des animaux vaccinés et non vaccinés.

En prélevant au bout de cinq à dix minutes le sang de ces animaux inoculés pour l'injecter à des animaux neufs ils constatèrent que le sang, provenant des non-vaccinés, donnait une maladie mortelle, tandis que le sang des vaccinés, quoique tout aussi riche en microbes, ne donnait qu'une maladie passagère. L'objection faite à cette expérience, d'abord par Metschnikoff, puis par Achalme, est très logique et a été reconnue comme très sérieuse par les expérimentateurs eux-mêmes. Sans parler de l'in-

1. Voir *Arch. de Méd. expér.* 1872, p. 498 et note de Metschnikoff. *Sem. Méd.* 1892, p. 471.

2. Roger et Charrin. *Sem. Méd.* 1872, p. 268.

fluence phagocytaire importante qui a dû se produire pendant cet intervalle de cinq à dix minutes, ainsi que l'a démontré Werigo, influence bien plus forte chez les immunisés, Achalme (1) attribue avec raison cette atténuation du microbe à l'action préventive du sérum en présence. « *Dans les expériences des auteurs précités, dit-il, ce facteur, alors inconnu, était par cela même, complètement négligé et le mélange séro-microbien reste inoffensif, non parce que les bactéries sont atténuées par l'action du sérum, mais parce que ce dernier préserve l'organisme contre l'action pathogène des microbes qui l'accompagnent.* »

M. Roger reprit donc ses expériences. Il injecta aux animaux témoins la même dose de sérum préventif que celle apportée par les microbes provenant d'animaux vaccinés et, d'après les résultats obtenus, se crut autorisé encore à conclure au pouvoir atténuant réel des humeurs des vaccinés. A la nouvelle expérience de M. Roger, nous nous permettrons d'objecter que les conditions ne sont pas encore les mêmes.

En effet, quand les microbes sont injectés en même temps que le sérum, l'atmosphère que celui-ci leur fait pendant un certain temps, permet à la phagocytose d'entrer en jeu. Mais en injectant séparément par deux voies différentes, culture et sérum, celui-ci est dilué dans la masse sanguine et n'a pas la même facilité d'exalter localement et d'activer l'action des phagocytes au point même où git le microbe. Les cas contraires, où une dose infinitésima-

1. Achalme. *La sérothérapie*. Bibl. Charcot-Debove, 1895.

le de sérum suffit à prémunir contre l'infection, se rapportent à des microbes ayant une action générale par leurs toxines diastasiques, le tétanos et la diphtérie, et ces sérums ont été poussés, par une série de réactions morbides, à un degré de puissance énorme. Ce n'est pas le cas du bacille pyocyanique dont se sont servis MM. Roger et Charrin. Le sérum n'a ici qu'une efficacité très faible, car le microbe lui-même, pour provoquer la maladie mortelle, doit être injecté à des doses relativement massives de 5 cc.

Monsieur le professeur Bouchard a émis aussi l'hypothèse que l'affaiblissement du microbe était peut-être dû simplement à une diminution qualitative ou quantitative de ses sécrétions toxiques. M. Charrin apportait à l'appui de cette supposition l'impuissance où se trouvait le bacille pyocyanique de sécréter la pyocyanine, quand il avait été ensemencé dans le sérum des animaux vaccinés. Les microbes pathogènes devaient subir pareillement une atténuation de leurs produits excrétoires. Il s'agissait par conséquent de prouver qu'en effet les bacilles perdaient quelques-unes de leurs propriétés et que leurs toxines étaient moins actives dans le sérum des vaccinés. C'est ce que cet auteur n'a pas encore démontré. Par contre, Metschnikoff a fait voir que le bacille pyocyanique ne perd pas toujours le pouvoir de sécréter la matière colorante lorsqu'il a été cultivé dans du sérum des vaccinés. M. Vaillard (1) a vu que la toxine du tétanos conservait toute son énergie dans le sérum des vaccinés. Les cultu-

1. Vaillard. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892, page 676.

res obtenues dans le sérum réfractaire, stérilisées par la chaleur ou la filtration, sont aussi toxiques que celles obtenues dans le sérum normal.

Les humeurs ne possèdent donc pas sur les micro-organismes ni sur leurs toxines, soit *in vitro*, soit *in vivo*, aucune action atténuante. C'est avec raison que M. Roux (1) formulait en 1891 au Congrès de Londres cette règle générale « *que la virulence des bactéries augmente dans l'organisme réfractaire* ». Malm (2), pour le bacille charbonneux, et Mlle Tsiklinsky (3), pour le vaccin charbonneux faible, ont augmenté rapidement la virulence de ces microbes par leur passage à travers l'organisme des animaux réfractaires.

§ 6. — *La théorie antitoxique des humeurs.*

Behring (4), rompant avec la théorie bactéricide, s'attacha, avec Kitasato (5), à l'étude de l'influence des humeurs des animaux sur les toxines des microbes. Il restait encore de la sorte fidèle à l'hypothèse humorale. Ces savants virent que le liquide sanguin des animaux vaccinés contre le tétanos neutralisait des quantités énormes de toxine tétanique et celle-ci, inoculée aux animaux sensibles en

1. Roux. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1891, page 517.

2. Malm. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1890, page 520.

3. Tsiklinsky. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892, page 465.

4. Behring. *Centr. Bl. f. Bakt*, 1892 Bd. XII page 80.

5. Behring et Kitasato. *Deutsche med. Wochensch.* 1890 page 118.

même temps que le sérum ou bien un peu avant ou après celui-ci, ne manifestait plus ses qualités nocives. Par contre ce sérum, si antitoxique, ne jouissait d'aucune propriété bactéricide ou atténuante. Ayant employé la toxine et le sérum de la diphtérie ils obtinrent ensuite des résultats identiques.

Joignons à ces faits les expériences si curieuses de Ehrlich (1) sur l'action de certains poisons végétaux ayant beaucoup d'analogie avec les toxines microbiennes. Cet auteur vit que l'abrine, la ricine, la rubine pouvaient être graduellement inoculées aux animaux. On obtenait ainsi des sujets vaccinés dont le sérum possédait, *in vitro*, la propriété de détruire ces poisons et, chez les animaux, le pouvoir de les rendre réfractaires.

Samuel (2) fit des constatations analogues pour le croton.

Les recherches entreprises dans cette voie montrèrent que d'autres sécrétions organiques jouissaient de cette propriété antitoxique. Quoique cette notion n'ait été réellement formulée en théorie par personne, cependant dans certains esprits l'idée de l'immunité causée par la neutralisation des toxines microbiennes prit corps et vint mettre en échec la théorie phagocytaire.

§ 7. — *Examen de la théorie antitoxique.*

L'Immunité étant causée par l'état antitoxique des humeurs, les animaux réfractaires devaient présenter cette

1. Ehrlich. *Deutsch med. Wochench*, 1896, page 976.

2. Samuel. *Sem Med.* 1892, p. 140.

propriété à un très haut degré. Or le sérum des animaux naturellement réfractaires, comme les rats pour la diphtérie, le chien pour le charbon, la poule pour le tétanos, ne jouit pas de ces avantages.

Les recherches de M. Vaillard (1) sur le tétanos ont établi que, pour acquérir cette propriété, l'organisme réfractaire ou sensible a besoin de recevoir des toxines et de les détruire. Il s'en suit que cette théorie ne saurait expliquer l'immunité naturelle, mais seulement l'immunité acquise.

Examinons de plus près les faits.

Pouvoir antitoxique n'est pas toujours le corollaire de l'immunité. MM. Roux et Vaillard (2) ont établi que l'homme et les animaux tétaniques meurent d'un tétanos typique tout en ayant un sérum antitoxique. Par contre Gamaléia (3), pour le vibron avicide, Charrin et Gamaléia (4), pour le bacille pyocyanique, Selander (5), pour la pneumo-entérite des porcs et Isaëff, pour le pneumocoque, ont remarqué que les animaux vaccinés avec ces microbes se montraient d'une sensibilité très grande à l'égard de leurs toxines. D'autres contradictions ont été relevées par Metschnikoff. Ainsi pour le choléra, cette propriété antitoxique apparaît plus ou moins vite chez les malades et se retrouve chez les guéris, mais elle existe tout autant chez les sujets ayant succombé. On le retrouve pareillement chez la moitié des

1. Vaillard. *Sem. Méd.* 1891, p. 254.

2. Roux et Vaillard. *Ann. de l'Inst. Past.*, 1893, p. 65.

3. Gamaléia. *Ann. de l'Inst. Past.*, 1889, p. 563.

4. Charrin et Gamaléia. *Sem. Méd.*, 1890, p. 192.

5. Selander. *Ann. de l'Inst. Past.*, 1889, p. 543.

personnes bien portantes et n'ayant jamais eu le choléra. En résumé, quoique cette théorie soit plus récente, on relève cependant déjà un faisceau assez important de faits contradictoires qui rendent très difficile l'interprétation de l'Immunité acquise et celle de l'Immunité naturelle.

L'antitoxine ne serait pas d'ailleurs l'antagoniste de la toxine. Nous savons que cette dernière s'élimine sans modifications appréciables par les urines mêmes des vaccinés. Buchner (1) a montré pour le tétanos que l'antitoxine ne détruit pas la toxine *in vitro*, car si on injecte ce mélange à la souris blanche sans obtenir de résultats toxiques, par contre le même mélange produit des effets tétaniques chez le cobaye. En chauffant, comme l'a fait M. le professeur Calmette, à 68° un mélange de venin ophidien et de sérum antitoxique suffisant pour neutraliser ses effets, on voit que ce dernier est modifié, alors que la toxine persiste avec toutes ses propriétés.

§ 8. — *Considérations générales sur les théories biologiques.*

L'immunité étant un phénomène biologique ne doit être saisie que *in vivo* et jamais *in vitro*. Se manifestant identiquement dans tous les cas elle doit reconnaître un processus unique et non pas variable suivant l'espèce, la race, le moment ou la cause.

1. Buchner, *Berl. Klin. Wochensch.*, 1893, n° 4, p. 73.

C'est une constatation, je dirai volontiers une loi, d'ordre physiologique faite bien souvent en biologie comparée, que la nature se sert toujours du même procédé dans toute l'échelle animale, se contentant à peine de le modifier, de l'amplifier, de l'adapter suivant les circonstances, mais en laissant toujours subsister le principe initial. Or nous voyons la théorie humorale faillir à chaque instant à cette loi, alors que la théorie phagocytaire lui est toujours fidèle.

D'après ce que nous venons de dire le processus de l'immunité devra donc répondre aux *désiderata* suivants. Elle doit être :

1° générale dans son essence, par conséquent se retrouver dans toute la création.

2° Constante dans ses manifestations et en corrélation permanente avec le phénomène qui la provoquera.

3° Basée sur l'observation de faits surpris sur l'animal vivant et sur des expériences ne s'écartant pas des conditions de la vie.

Voyons comment se comportent les différentes théories vis-à-vis de ces exigences.

Dans la théorie humorale nous avons vu combien la propriété bactéricide et sa variante, la propriété atténuante, étaient instables, combien variables et surtout quelle absence de corrélation il existait entre ces phénomènes et l'état d'immunité. Ces théories n'ont donc pas la valeur que leurs auteurs ont voulu leur attribuer, car les contradictions sont ici trop évidentes. La propriété antitoxique et sa résultante, la propriété préventive, ne répond pas non plus à toutes les exigences du problème. L'an-

titoxine introduite dans l'organisme ne détruit pas les poisons solubles mais elle réalise l'immunisation rapide des territoires cellulaires. C'est pour cela que Metschnikoff préfère le nom de *stimulines* à celui d'antitoxines, car il rend mieux le rôle de ces substances sur l'organisme, rôle qui consiste à stimuler l'appareil de la défense. Par contre la théorie phagocytaire est commune aux animaux et aux végétaux, aux êtres unicellulaires et polycellulaires ; partout elle est fonction de la cellule, de la vie cellulaire et se manifeste de la même façon, obéissant aux mêmes actions chimiotactiques : elle n'offre pas de contradictions et se montre toujours, dans un rapport étroit avec l'immunité soit naturelle soit acquise. Enfin elle est surtout établie sur l'observation des phénomènes qui se passent dans l'organisme et non pas *in vitro*.

CHAPITRE VI

LE MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ

Maintenant que nous avons passé en revue les théories de l'immunité et démêlé la part variable de vérité que chacune d'elles renferme, maintenant que par un éclectisme très large, nous avons vu que, seule, la théorie cellulaire résistait au contrôle expérimental scientifique, voyons comment il nous sera possible d'interpréter les différentes modalités de l'immunité.

Pour bien comprendre son essence il est nécessaire de l'envisager non seulement chez les êtres pluricellulaires et les animaux supérieurs, mais encore chez les êtres unicellulaires. A ce point de vue l'examen des phénomènes qui peuvent apparaître chez les êtres les plus inférieurs nous donnent des renseignements très utiles. Les nombreuses expériences faites sur la désinfection ont montré que les bactéries elles-mêmes peuvent s'immuniser contre des poisons et des substances désinfectantes. C'est ainsi par exemple que le pneumo-bacille de Friendlander, qui est tué par une solution de sublimé à 1/15000, peut être progressivement habitué à cette solu-

tion jusqu'à 1/1200. Le bacille typhique, qui est tué rapidement dans l'humeur aqueuse des lapins, finit peu à peu par se développer dans cette humeur.

De même encore les phénomènes de chimiotaxie, dont nous avons déjà parlé, ont montré que les plasmodes des myxomicètes pouvaient s'habituer progressivement à des solutions que tout d'abord elles fuyaient.

Il y a pour eux un véritable phénomène d'accommodation. Même chez les êtres les plus inférieurs on peut donc constater la création d'une sorte d'immunité.

L'Immunité naturelle ou acquise dans les maladies infectieuses peut se manifester à l'égard des microbes ou de leurs toxines.

Ces deux immunités sont parfaitement distinctes. Il y a tel microbe, comme le *micro-coccus prodigiosus* par exemple, qui n'est pas virulent pour l'homme et qui cependant fournit des produits très toxiques pour lui.

On sait de même que le bacille du tétanos, injecté à l'état de pureté dans l'organisme des animaux, est très rapidement détruit sans amener d'accidents, tandis que la toxine tétanique est un poison des plus violents.

Inversement, l'homme sain supporte très bien la toxine tuberculeuse, tandis que, dans l'immense majorité des cas, il ne peut pas détruire le microbe lui-même.

§ 1. — Immunité naturelle contre les microbes.

L'Immunité naturelle a été attribuée à divers facteurs. On a invoqué d'abord les humeurs bactéricides après les

expériences de Fodor, Nutthall et Nissen. Basée sur la propriété bactéricide du sang de rat pour le charbon, nous avons vu l'inefficacité de cette théorie pour expliquer l'immunité et les nombreuses contradictions qu'elle provoque. C'est d'abord la non existence de cet état bactéricide chez les animaux naturellement réfractaires, puis les nombreuses aptitudes à contracter la maladie, tout en ayant des humeurs bactéricides. Cette constatation de la non-corrélation de l'immunité et de l'état bactéricide était devenue si évidente que Behring, son principal promoteur, l'a abandonnée.

En France, M. le professeur Bouchard interpréta plus largement le sens de l'expression humeur bactéricide pour lui donner la valeur d'humeur atténuante. Cette théorie n'est qu'une modification de la précédente. Pour montrer de même son insuffisance, il suffira de signaler le cas du rat blanc qui a, *in vitro*, un sérum si bactéricide pour le charbon et qui prend parfaitement cette maladie, et le lapin dont le sérum, si bactéricide pour le bacille typhique en dehors de l'organisme, n'a en réalité aucun pouvoir de ce genre sur le microbe inoculé. A ce sujet il nous a été donné d'observer encore un fait en tous points contraire à cette hypothèse. En déposant dans la cavité abdominale des lapins, des sacs de collodion parfaitement clos, renfermant des bacilles typhiques, notre maître, M. le professeur Chantemesse nous faisait remarquer que ces bacilles, non seulement n'étaient pas morts, mais que leur virulence se trouvait au contraire accrue, quoiqu'ils fussent entourés de toute part par ces humeurs bactéricides pénétrant dans les sacs par des phé-

nomènes osmotiques. Par contre il suffisait de la moindre fissure, permettant l'admission de leucocytes dans ces sacs, pour voir les microbes s'atténuer et mourir.

On a dit ensuite que les humeurs agissaient d'une manière bactéricide, non pas dans leur totalité, mais à l'aide des sécrétions de certains éléments cellulaires. Pour les uns, Hankin (1) et Kanthack, ce sont les globules blancs possédant des granulations éosinophiles. Ils laisseraient échapper ces granulations qui seraient les agents bactéricides. Mais les expériences faites dans l'humeur aqueuse, laquelle ne renferme guère de cellules éosinophiles, mais cependant exerce une action bactéricide aussi manifeste que celle du sang, prouvent le peu de valeur de cette hypothèse (2). Déjà cependant dans cet état bactéricide des humeurs on fait intervenir les globules blancs.

Büchner prétendait que la substance bactéricide qui se trouvait dans les humeurs était une matière, qu'il avait nommée *aléxine*. Cette substance avait le pouvoir de détruire les microbes. Elle se trouvait dans les plasmas et on pouvait la précipiter par l'alcool absolu. Chauffée de 55° à 60° ou privée de ses sels par dialyse, elle perdait tout son pouvoir.

Au Congrès de Budapest, en 1894, Büchner cependant, qui continuait toujours à soutenir la valeur des aléxines, les faisait dériver des globules blancs. Cette dernière

1. Hankin. *Centrab. f. Bakt.*, 1892, XII, n° 22 et 23.

2. Metschnikoff. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894.

théorie humorale, comme on le voit, prend déjà un point de contact intime avec la théorie de Metschnikoff.

Celle-ci en effet admet que les microbes sont englobés et digérés dans l'intérieur du protoplasma des phagocytes, tandis que les auteurs précédents attribuent cette destruction des microbes aux sécrétions des globules blancs, mais seulement en dehors de leur protoplasma.

L'expérience la plus typique sur ce point est celle de Pfeiffer, connue sous le nom de phénomène Pfeiffer. (1) Si l'on injecte des microbes dans le péritoine d'un animal réfractaire, ceux-ci subissent des modifications dans leur forme : ils sont transformés en boule et détruits en dehors des phagocytes. Metschnikoff a démontré que ce fait, parfaitement réel, est encore dû aux sécrétions très actives des phagocytes dans la cavité abdominale. Là encore ce sont des sécrétions phagocytaires qui entrent en jeu. Les conclusions de Mesnil, (2) dans son travail sur le vibron de Massaquah, seraient que « *l'analyse des phénomènes empêche d'accorder un rôle dans l'immunité, à l'immobilisation, à l'amoncellement et à la transformation en boule des microbes* ».

D'ailleurs chez les mêmes animaux, si l'on injecte le microbe, non plus dans le péritoine, mais sous la peau, on voit encore la destruction se faire par l'invasion phagocytaire suivie de l'englobement des microbes.

En faisant une préparation on les trouve tous à l'intérieur des phagocytes. Une goutte suspendue de cet exsudat, ne

1. Pfeiffer. *Zeitsch. f. Hyg.*, 1874, t. XVIII page 1.

2. Mesnil. *Ann de l'Inst. Past.* juillet 1876.

contenant pas de microbes libres, mise dans une chambre humide, cultive parfaitement à l'étuve ; ce qui prouve bien que les microbes englobés étaient vivants. Metschnikoff a pu ainsi obtenir une culture avec un seul leucocyte, contenant une seule bactériodie charbonneuse, qui n'avait encore rien perdu de sa virulence. Ceci prouve que les phagocytes peuvent englober les microbes vivants et non encore atténués par les humeurs.

Il y a donc dans l'immunité naturelle contre les germes organisés, contre les microbes vivants, ce fait que dans ces cas les phagocytes viennent et s'emparent des microbes, tandis que lorsqu'il n'y a pas d'état réfractaire ; la chimiotaxie positive de ces globules pour les microbes n'existe pas et au lieu d'être attirés, les globules blancs sont repoussés (chimiotaxie négative).

§ 2. — *Immunité naturelle contre les toxines.*

L'immunité contre les toxines s'observe dans certains cas, comme chez la poule qui résiste à la toxine du tétanos. On a pensé pendant un certain temps, que les animaux réfractaires à la toxine devaient posséder normalement de l'antitoxine. Il n'en est rien : la poule réfractaire au tétanos ne possède pas d'antitoxine. C'est donc une résistance naturelle des cellules. Cette résistance a été attribuée récemment par Wasserman à ce que la substance grise des centres nerveux avait par elle-même un pouvoir antitoxique.

Cette opinion ne peut plus se soutenir en présence des

faits découverts par Metchnikoff. Il a montré que si l'on porte directement la toxine dans les centres nerveux, — le tétanos chez la poule, la morphine chez le lapin — ces animaux sont alors parfaitement sensibles. En triturant la toxine avec la substance cérébrale on peut, il est vrai, faire une injection sous-cutanée sans provoquer d'accidents. Mais ce résultat est dû à l'arrivée, au point d'inoculation, d'une très-grande quantité de phagocytes qui saisissent en même temps les fragments broyés et la toxine : celle-ci ne peut plus arriver aux centres nerveux.

On peut donc conclure de ces faits que les animaux qui résistent à ces toxines le font, non pas par une résistance spéciale de leur système nerveux, mais parce que celles-ci sont détruites avant d'arriver aux centres nerveux. Par contre, chez les animaux non réfractaires, c'est-à-dire qui ne peuvent pas détruire ces toxines, celles-ci en parvenant jusqu'aux centres nerveux déterminent les phénomènes tétaniques. Il faut alors dans ce cas porter aux cellules nerveuses l'antitoxine qui va stimuler en ce point la résistance phagocytaire contre ces produits toxiques. C'est ce que firent MM. Roux et Borrel (1), et tout dernièrement MM. Chauffard et Quénu (2), se basant sur ces données expérimentales, ont pu faire avec succès une première application clinique de cette méthode.

1. Roux et A. Borrel. *Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos*. *Ann. de l'Ins. Past.*, avril 1893.

2. Chauffard et Quénu. *Tétanos traumatique*. *Presse Médicale*, juin 1898, page 325.

La propriété antitoxique se résume donc à une stimulation sur les phagocytes et là encore l'immunité est la résultante d'une action cellulaire.

§ 3. — *Immunité acquise contre les microbes.*

En 1877, Pasteur avait montré que certains animaux, très sensibles au charbon, ne prenaient pas cette maladie, si on l'inoculait avec certains autres microbes. Ces faits furent ensuite confirmés par beaucoup d'autres auteurs, et en particulier par Emmerich.

Comment agit cette association microbienne ? On le sait aujourd'hui, grâce aux expériences nombreuses faites à ce sujet en particulier par Isaëff et par Bordet.

On a vacciné aussi les animaux par des produits spécifiques. Pasteur a fait connaître ces procédés, aujourd'hui classiques, pour le charbon, le rouget et la rage.

C'est la méthode d'immunisation par virus atténués.

Depuis est survenue une autre méthode dont la découverte appartient à Saverol et Schmidt. Ces auteurs, au Congrès de Washington, en Février 1886, et dans diverses publications de la même année, ont montré que les cultures de hog-choléra chauffées à 60°, et parfaitement stérilisées par ce moyen, pouvaient, par inoculation à des animaux, leur conférer l'immunité contre le microbe vivant. La réalité de cette constatation fut confirmée, au mois de mars 1887, par Beumer qui, en chauffant à l'ébullition des cultures de bacille typhique, put en faire un vaccin contre le bacille typhique vivant.

Les mêmes faits furent observés pour le bacille pyocyanique par MM. Charrin, en Octobre 1887, Chantemesse et Widal, pour le bacille typhique, Roux et Chamberland, pour le vibrion septique en décembre 1887.

Dans le sang des animaux vaccinés par ces divers procédés (virus atténués, produits solubles) que devient le microbe ensemencé ?

Si l'on sème le streptocoque, (Roger) le microbe de la pneumo-entérite des porcs, découvert en France par MM. Cornil et Chantemesse, (Metschnikoff), ou du pus bleu (Wassermann), on voit que le microbe pousse très bien dans le sang des vaccinés. Il n'y a donc pas, à proprement parler, d'état bactéricide.

Y a-t-il, comme le pense M. le professeur Bouchard et son école, atténuation de la virulence des microbes ?

Cette dernière opinion a été tout d'abord résolue par l'affirmative, en s'appuyant surtout sur une expérience de M. Roger sur un streptocoque de même origine, ayant passé l'un dans le sang d'un animal sain, l'autre dans le sang d'un animal vacciné. Il avait de ce fait conclu à l'atténuation du microbe. Nous avons vu pourquoi cette interprétation était défectueuse. Si d'autre part, on renferme dans le péritoine d'un animal vacciné contre le bacille d'Eberth un sac de collodion contenant du bacille typhique virulent, on voit que ce microbe, imbibé longtemps par les sucs de l'animal réfractaire, n'a pas sensiblement perdu de sa virulence.

Donc l'atténuation des microbes par les humeurs des animaux vaccinés, de même que par les humeurs des animaux naturellement réfractaires, n'est pas démontrée.

On a aussi voulu considérer la présence, dans le sang des animaux, d'une substance produisant l'agglutination comme étant l'indice de la puissance bactéricide ou atténuante des plasmas des vaccinés. S'il en était ainsi on devrait trouver cette *agglutinine* dans tous les cas d'immunisation.

Or ni le sérum du rat vacciné contre le charbon ne présente d'agglutination contre ce charbon, ni le sérum d'un animal vacciné contre la pneumo-entérite des porcs ne présente d'agglutination contre ce virus.

On sait d'autre part, comme l'a montré M. Widal, que les typhiques, au début de la maladie, ont de la substance agglutinante dans le sang et certes ne sont pas vaccinés. On peut donc conclure que la présence des substances agglutinantes dans le sang n'est pas le corollaire obligé de l'immunité.

On a découvert aussi, et la découverte de ce fait appartient à MM. Richet et d'Héricourt, que le sang d'un animal vacciné contre un microbe jouissait de propriétés préventives contre ce même microbe, si on l'inoculait préventivement à un autre animal. On connaît le merveilleux parti que Behring a tiré de cette constatation, pour la prévention et la guérison de la diphtérie.

Mais ce sérum jouissant de propriétés préventives comment exerce-t-il ces propriétés ?

Est-ce en détruisant les microbes, en les atténuant ? On sait aujourd'hui que non. Peiffer a montré que le sérum préventif n'est ni bactéricide, ni antitoxique.

Il agit d'une toute autre manière. Des substances qui n'ont rien de spécifique comme ce sérum, telles que

le bouillon ou le sérum normal. jouissent en effet de propriétés également préventives.

La meilleure preuve que l'on puisse fournir est certainement celle du bacille typhique (1). Si on inocule dans le péritoine d'un cobaye une culture de bacille typhique virulent, l'animal succombe avec une péritonite. Mais si la veille on a injecté du bouillon frais, on peut impunément le lendemain injecter du bacille typhique. L'inoculation du bouillon a été la cause, d'une arrivée de phagocytes qui ont détruit le microbe.

Quel est donc leur mode d'action ?

Prenons un de ces sérums préventifs. On peut montrer en lui faisant perdre par le chauffage des qualités, soit bactéricide *in vitro*, soit antitoxiques, dans le cas où il les présenterait, qu'il n'en reste pas moins parfaitement préventif malgré la perte de ces deux qualités. Peiffer en conclut que les sérums préventifs agissent, non pas par leur état préventif ou antitoxique, mais par une propriété de stimulation qu'ils possèdent et qui s'exercerait à l'égard de certaines cellules de l'organisme, probablement les cellules endothéliales.

Ce sérum des vaccinés agit donc comme une *stimuline* des cellules de l'organisme et là encore nous voyons, à la suite des expériences nombreuses faites sur l'état bactéricide ou atténuant du sérum, qu'on en arrive à conclure que les propriétés réelles et bien certaines de ces sérums sont tout simplement d'ordre d'excitation cellulaire.

Ce fait, qui se dégage de plus en plus des travaux ré-

1. Chantemesse. *Leçon d'ouverture*, 1897. In *Bull. Méd.*

cents est admis non seulement par Pfeiffer et son école, mais même par des savants comme Denis et Marchand (de Belgique) qui au début de leurs études sur l'immunité croyaient à la théorie humorale et déclarent maintenant que le sérum préventif antistreptococcique n'agit pas en modifiant le milieu humoral, mais en excitant les phagocytes.

§ 4. — *Immunité acquise contre les toxines.*

Certains animaux, nous l'avons vu, ont à l'état normal l'immunité contre les toxines. Cette immunité peut s'acquérir par des vaccinations avec des produits solubles. Dans ces cas d'immunisation contre la toxine, on trouve ordinairement de l'antitoxine dans le sang des vaccinés. D'où la conclusion que c'était la présence de cette antitoxine qui était la cause de la résistance contre la toxine, et Behring avait fait une sorte de parallélisme étroit et obligé en disant que « *Immunisation contre la toxine équivalait à production d'antitoxine* ».

Il est évident que cette interprétation tombera d'elle-même si l'on démontre que l'on peut acquérir l'immunité contre une toxine sans posséder pour cela d'antitoxine dans le sang. Et c'est précisément ce que l'on peut démontrer par l'expérience suivante due à M. Vaillard.

Si l'on injecte à des lapins une petite quantité de spores tétaniques additionnées d'acide lactique, on provoque chez le lapin un état réfractaire contre la toxine tétanique, sans que l'on voie apparaître d'antitoxine dans le sang.

Bien plus, il y a des faits très nombreux dans les hôpitaux de Paris, de malades atteints de tétanos, traités par des doses considérables d'antitoxine tétanique et mourant néanmoins de cette maladie, quoique, avant leur mort, leur sérum fut devenu extrêmement antitoxique.

Il n'y a donc pas de rapport obligé entre l'Immunité contre une toxine et la présence ou l'absence de toxines dans le sang.

On voit aussi, quand on pratique l'immunisation des grands animaux contre la diphtérie, le tétanos, ou la fièvre typhoïde, que la quantité d'antitoxine contenue dans le sang de ces animaux peut varier dans des périodes très rapprochées l'une de l'autre et cependant même quand l'antitoxine a disparu du sang, les animaux conservent leur immunisation. Là encore, l'immunisation n'est pas le fait d'une propriété humorale nécessaire obligée, mais bien le fait d'une résistance cellulaire.

Ce qui nous montre bien cela, c'est qu'on peut saturer de la toxine par l'antitoxine et cet état de saturation, qui sera parfaitement inoffensif pour un animal bien portant, sera au contraire très inoffensif pour un animal de même espèce, débilité par une maladie quelconque.

Dans tous ces faits, nous voyons donc que le rôle principal revient aux cellules de l'organisme.

CONCLUSIONS

Il n'y a pas d'expérience qui démontre d'une façon indiscutable que les microbes sont détruits ou atténués dans les plasmas de la circulation générale.

Il n'y a pas non plus d'expérience qui démontre que l'Immunité contre les toxines soit dans un rapport obligé avec la présence de l'antitoxine dans le sang.

Il n'y a pas non plus de faits qui démontrent que le sérum préventif agisse en produisant des effets d'atténuation ou de destruction sur les microbes.

Mais nous voyons que lorsqu'il s'agit d'Immunité Naturelle ou Acquise, quand il s'agit de résistance vis-à-vis des microbes ou des toxines, dans tout ces cas le rôle des cellules vivantes est extrêmement actif et essentiel.

Quelques-unes de ces cellules sont parfaitement connues. Elles ont été mises en lumière, pour la première fois, dans la théorie de l'Immunité cellulaire de Metschnikoff.

Les cellules qui interviennent pour détruire les microbes sont les phagocytes, c'est-à-dire certaines cellules blanches, les endothéliums, les cellules amiboïdes du tissu conjonctif. On les voit obéir à certains phénomènes de stimulation auxquels on donne le nom de chimiotaxie.

Chez les individus qui ont une Immunité naturelle contre les microbes, ces cellules, en vertu de leur immunité ou chimiotaxie positive sont attirées : elles saisissent les microbes vivants, les digèrent et les font disparaître.

Dans l'Immunité acquise contre les microbes, lorsque l'état réfractaire fait suite à l'état de sensibilité, on voit ces cellules, qui ont alors perdu leur chimiotaxie négative, au lieu de s'éloigner des microbes ou d'être détruits par eux lorsqu'elles les ont englobés, accourir en grand nombre, s'emparer des germes et les digérer.

C'est là un fait aujourd'hui complètement démontré.

Le seul point qui reste en discussion est de savoir si, avant leur englobement et leur destruction par les phagocytes, les microbes n'avaient pas subi, de la part des plasmas, des modifications qui les rendaient plus vulnérables.

Mais même pour les auteurs qui admettent cette vulnérabilité ou cette atténuation, l'opinion de plus en plus prépondérante est que cette modification préalable des microbes est déjà l'œuvre de la sécrétion de certaines cellules, qui se trouvent être précisément les phagocytes.

Pour l'Immunité contre les toxines, immunité qui grâce à la découverte des antitoxines, paraissait être une immunité humorale, les analyses expérimentales démontrent que, là encore, il n'y a pas un rapport obligé entre les toxines et la présence d'une antitoxine dans le sang.

Elles démontrent aussi que dans la résistance aux intoxications le rôle des cellules de l'organisme est tout puissant et que notamment l'état de santé de l'animal en expérimentation est prépondérant.

En résumé on voit que de quelque côté que l'on envi-

sage l'immunité, soit naturelle, soit acquise, contre les microbes ou contre les toxines, celle-ci est avant tout *un phénomène d'ordre essentiellement cellulaire*.

Le rôle déjà si important des leucocytes s'agrandit ainsi davantage chaque jour.

Nous savions déjà la part qui leur revient dans la digestion, dans l'absorption des peptones, dans les phénomènes de coagulation du sang par le fibrin-ferment, dans les phénomènes de combustion par un autre ferment, l'oxydase... et maintenant nous venons de voir leur importance dans la défense de l'organisme.

Il est donc à remarquer que les causes des maladies infectieuses résident dans la pénétration, dans les corps des animaux et de l'homme, d'agents vivants, qui ont un certain nombre de propriétés parmi lesquelles, la plus importante, est peut-être leur sécrétion, d'une part et d'autre part, leur prodigieuse multiplication et leur facilité d'adaptation aux conditions qui primitivement leur paraissaient contraires.

Etant données ces propriétés si puissantes, si les animaux et l'homme n'avaient à leur opposer que l'état liquide des humeurs, dont la condition est peu mobile, la lutte ne serait pas égale et les microbes auraient tôt fait de s'habituer aux qualités des plasmas.

Si cela était, il est probable que les végétaux auraient depuis longtemps pris possession du globe.

Mais les animaux et l'homme ont précisément dans leur organisation des éléments qui ont les mêmes propriétés que les microbes, c'est-à-dire, la mobilité, les conditions d'adaptation et d'accommodation, de telle sorte que, dans cette lutte entre ces deux armées, on peut constater la présence de forces de même nature, jouissant des mêmes qualités, et c'est pour cela que la lutte tourne souvent au profit de la cellule animale.

Dans cette lutte contre les microbes, l'homme a, comme les animaux, les éléments cellulaires qui luttent contre l'envahisseur, par une propriété particulière qu'on résume en ce mot : *phagocytose*.

A cette propriété il a joint, par le fait de la loi biologique de la sélection, l'effort de groupes cellulaires qui président aux phénomènes psychiques. Le résultat a été la création d'un mode nouveau de défense contre l'ennemi. C'est la *Médecine*.

Vu par le Président de la thèse.

CHANTEMESSE

Vu par le Doyen,

BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :

L. Vice-recteur de l'Académie de Paris

GRÉARD

BIBLIOGRAPHIE

- ACHALME. — L'immunité dans les maladies infectieuses, Bibl. Charcot, Debove, 1894. La sérothérapie, in bibl. Charcot, Debove, 1895.
- AUBRY DE LA MOTRAYE. — Voyages en Europe, Asie, Afrique, La Haye, 1727.
- BEHRING. — Propriétés bactéricides du sang de rat. Centralbl. f. klinisch. Médecin, 1888, n. 38. Immunisation par le sérum du rat. Zeitschrift. f. Hygiène, t. IX, 1890. La propriété bactéricide et la propriété antitoxique des humeurs. Centralbl. f. Bakt., 1892. Bd XII.
- BEHRING et KITASATO. — Sur la production de l'immunité contre la diphtérie et le tétanos chez les animaux Deutsche med. Wochenschr., 1890, n. 49.
- BEHRING et NISSEN. — Propriétés bactéricides du sérum. Zeitschrift. f. Hygiène, 1890, t. VIII. Propriétés bactéricides du sérum des cobayes vaccinés contre le vibron de Metchnikoff, 424-432.
- BORDET et MASSART. — Adaptation des virus aux organismes vaccinés. Ann. de l'Institut. Pasteur, 1892.
- ROUCHARD. — Thérapeutique des maladies infectieuses; Paris, 1889. Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes. Paris, 1889 — Rôle et mécanisme de la lésion locale dans les maladies infectieuses. Sem. méd., 6 nov.

1889. — Essai d'une théorie de l'infection. Congrès de Berlin, 1890. — Les microbes pathogènes. Paris, 1892.

BOUFFIER. — Arch. de méd. navale, 1861.

BROUARDEL, GILBERT et GIRODE. — Traité de médecine.

BUCHNER. — Sur les conditions de passage des microbes dans l'air et sur leur inhalation. AERTZ, Intelligenzbl., n. 12, 13 et 14. 1880. Munch med. Wochensch, 1891.

Une nouvelle théorie de l'immunité, Leipzig, 1883. Berl. Klin. Wochensch, 1892, n. 4.

CALMETTE. — Vaccination contre le venin de la vipère et propriétés antitoxiques du sérum des animaux vaccinés. Bull. soc. biol., 13 fév. 1894.

CANALIS et MORPURGO. — Influence du jeûne sur la disposition aux maladies infectieuses. Rome, 1890.

CHAIS. — Essai apologetique de l'inoculation. La Haye, 1754.

CHANTEMESSE. — Leçon d'ouverture, 1897, in Bulletin médical. — Traité de médecine art. f. typhoïde. Charcot, Bouchard, Brissaud.

CHANTEMESSE et VIDAL. — Vaccination contre la fièvre typh. par les substances solubles. Ann. de l'Institut Pasteur, 1888. Etudes sur la fièvre typhoïde. Ann. Institution Pasteur, 1892.

CHARRIN et GAMALEJA. — Sem. méd., 1890.

CHARRIN et GLEY. — Recherches expérimentales sur l'action des produits sécrétés par le bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur. Arch. de physiol., 1890, n. 4. — Comp. rend. de la soc. de biol., 1891. — Arch. de phys., 1891, n. 1.

CHARRIN et ROGER. — Soc. de biol., nov. 1884.

CHARRIN et RUFFER. — Influence du système nerveux sur l'infection. Bull. soc. biol., 9 mars 1889, n. 10.

- CHAUVEAU. — Ann. de l'Institut. Pasteur, 1888.
- CHAUFFARD et QUÉNU. — Tétanos traumatique. Presse médicale, juin 1898.
- CHRISTMAS. — Ann. de l'Institut. Pasteur, 1891.
- CHRISTMAS. — DIRCKING. — HOLMFELD. — Immunité et phagocytose. Fortschritt. f. med., 1887.
- CURT BRAEM. — Dégénérescence des bactéries pathogènes dans l'eau distillée. Berträge z. pathol, anat. Ziegler, vol. VII, fasc. I.
- DÉCHAMBRE. — Dictionnaire à l'article vaccine. Deutsche. Medicinische Wochenschrift, 1892.
- DUCLAUX. — Pasteur. Histoire d'un esprit, 1896. — Le microbe et la maladie, 1886. Ann. de l'Institut Pasteur, 1887. — Ferments et maladies.
- DUBREUILH. — Des immunités morbides, thèse d'agrégation, 1886.
- EHRlich. — Recherches expérimentales sur l'immunité. Deutsche med. Wochenschr., 1891, n. 32 et n. 46. — Sur l'immunité. Zeitschrift f. hygiène, t. XII.
- EMMERICH et DI MATTEI. — Recherches sur les causes de l'immunité acquise. Fortschritt der med., 1887, p. 20. Fortschritt der med., 1888. — Arch. de Virchow., t. CIV.
- ENGELMANN. — Propriétés digestives du protoplasma, dans Hermann. Handbuch der physiol., vol. I, 1879.
- ENTRECOLLES. — Lettres édifiantes et curieuses, t. XVI.
- ESPINE. — Vaccine in dict. de méd. et de chir. pratiques.
- FLUGGE. — Etudes sur l'atténuation des bactéries virulentes et l'immunité acquise. Zeitschrift f. hygiène, 1888, t. IV. — Modification du bacille charbonneux dans les organismes réfractaires. Grundriss f. Hygiène Leipzig, 1889.
- FODOR. — Sur la propriété destructive des bactéries par le sang.

- FREUDENREICH. — Antagonismes des bactéries et immunité qu'il confère aux milieux de culture. Ann. de microgr., 1891.
- GABRITCHEWSKY. — Chimiotaxie des leucocytes. Ann. Institut Pasteur, 1890. — Parasitologie du sang. Ann. Institut Pasteur, 1890.
- GALLARD. — In Dict. de méd. et de chir. pratiques à l'article Contagion.
- GAMALEIA. — Ann. Instit. Pasteur, 1889. — L'immunisation. Gaz. hebd., 1891, n. 47. — Sur les protéines défensives. Méd. mod., 1891.
- GRAWITZ. — Théorie de l'immunité. Virchow's Arch., 1881, t. XCIV.
- HAFFKINE. — Ann. de l'Institut Pasteur, 1890.
- HANKIN. — Centralbl. f. Bakt., 1892, t. XII, n. 2223.
- HOLLAND. — 1839. Medical notes and reflections, p. 390.
- HOLWEL. — Woodville. History, etc. London, 1796.
- JENNER. — 1749-1823. Recherches sur les causes et les effets de la variole vaccinale, 1798, traduction de Larroque. Paris, 1804.
- LAGNEAU. — Bull. de l'Ac. de méd., séances des 18 août, 8 et 15 septembre 1891 (astigmatisme inverse).
- LANDOUZY. — In th. de son élève Dewevre. Prédilection des poumons à la tuberculose, 1883.
- LE DANTEC. — Th. Paris, 1891. Digestion intra-cellulaire des protozoaires.
- LINGELSHEIM. — Action des acides et alcalis sur le bacille charbonneux. Zeitschrift, f. Hyg., 1890, vol. VIII.
- LOTHAR MEYER. — Zur Empfaenglichkeit Neugeborener, etc. Virchow's Archive.
- LUBARSCH. — Propriété bactéricide du sang. Ses rapports avec l'immunité. Untersuchungen über die Ursachen der an-

geborenen und erworbenen Immunitat, 1891. — Über Immunitat und Schutzimpfung, 1892.

MALM. — Virulence du bacille charbonneux après le passage chez le chien et le lapin vacciné. Ann. Instit. Pasteur, 1890.

MARFAN. — In Bulletin médical, sept. 1887.

MASSART. — Mémoire sur la sensibilité et l'accommodation des organismes aux solut. Arch. de biol., t. IX, 1889. Chimiotoxicisme des leucocytes et immunité. Ann. de l'Institut. Past., 1892.

MAUREL. — Traité des maladies paludéennes à la Guyane, 1883.

MESNIL. — Ann. de l'Institut. Past., juillet 1896.

METCHNIKOFF. — Recherches sur la digestion intra-cellulaire chez les invertébrés. Arb. zu Zool. Intit. zu Wien, 1883. — Sur une maladie des daphnies Virchow's Arch., t. XCVI. — Sur la lutte des cellules contre l'invasion des microbes. Ann. de l'Institut. Past., 1887. — Sur la lutte des phagocytes contre les cocci de l'érysipèle. Virchow's Arch., t. CVII. — Etudes sur l'immunité. Immunité des lapins contre le bacille du rouget des porcs. Ann. Instit. Past., 1889. — Sur la propriété bactéricide des humeurs. Revue critique. Ann. Institut. Past., 1889. — Etudes sur l'immunité. Le charbon des rats blancs. Ann. Instit. Past., 1890. — Etudes sur l'immunité. Immunité des cobayes vaccinés contre le vibrio Metschnikovii. Ann. Instit. Past., 1891. — Etudes sur l'immunité. — Immunité des lapins vaccinés contre le hog-choléra. Ann. Instit. Past., 1892. — L'immunité dans les maladies infectieuses. Sem. méd., 26 nov. 1892, n° 59. — Réponse à quelques critiques de la théorie des phagocytes. Ann. Instit. Past., 1894. — La phagocytose. Indép. méd., 1897.

- LADY MONTAGUE. — Lettres... London, 1763, vol. II, lettre 31.
- NISSEN. — Contribution à l'étude de la propriété bactéricide du sang. Zeitschrift. f. Hygiene, 1889, t. VI.
- NUTTAL. — Influence bactéricide de l'organisme animal. Zeits. f. Hyg., 1888, t. IV.
- OBEDONARE. — Danubienne (région). Dict. encyclopédique des connaissances médicales.
- PASTEUR et JOUBERT. — Charbon et septicémie. Comptes rendus de l'Ac. de médecine.— Sur le choléra des poules. Comptes rendus de l'Ac. des Sciences, 1880—(en collaboration avec MM. Chamberland et Rôux). Sur l'étiologie du charbon. Comptes rendus de l'Ac. des Sciences, 1880, t. XCI. — Comptes-rendus. Ac. des Sciences, 1880, t. XC.
- PECKELHARING. — Le chimiotaxisme des leucocytes. Sem. méd., 1889, n° 22. La propriété bactéricide du sang. Sem. méd., 1892. La propriété bactéricide du sang. Beitrage f. pathol. anatomie Ziegler, t. VIII.
- PFEIFFER. — Zeitsch. f. Hyg., 1894, t. XVII.
- REINACH (Théod.). — Histoire des Israélites depuis l'époque de leur dispersion jusqu'à nos jours.
- RENGGER. — Naturgeschichte der Saugethiere von Paraguay, 1830.
- ROGER. — Rev. Gén. des sciences, 1891.
- ROGER et CHARRIN. — Sem. méd., 1892.
- ROUX. — L'immunité naturelle et l'immunité acquise. Discours au Congrès de Londres. Ann. Instit. Past., 1891.
- ROUX et VAILLARD. — Contribution à l'étude du tétanos. Ann. Instit. Past., 1893.
- ROUX et A. BORREL. — Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. Ann. de l'Institut. Past., avril 1898.
- SAMUEL. — Sem. méd., 1892.
- SANARELLI. — Bull. médical, 1894.

SELANDER. — Ann. de Institut. Pasteur, 1890.

SIROTININ. — Zeitschrift. f. Hygiene, t. IV.

SPRENGEL. — Histoire de la médecine, t. VI.

STRAUS. — Le charbon, 1887. Vaccination contre la morve, 1889.

Arch. de méd. expér., n° 4.

Mlle TSCKLINSKY. — De la virulence de la bactériémie dans le corps des animaux. Ann. Instit. Past., 1892.

VAILLARD. — Immunité contre le tétanos. Bull. Soc. biol., 21 février 1891, 6 juin 1891. Sem. méd., 1891. Ann. Instit. Past., 1892. — Action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos sur le virus de cette maladie. Ann. Instit. Past., 1892.

WERIGO. — Les globules blancs comme protecteur de l'organisme. Ann. Instit. Past., 1892.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — <i>Prolegomènes</i>	11
§ 1. — La variolisation	13
§ 2. — La vaccine Jennérienne	17
§ 3. — Les fermentations	18
§ 4. — Le charbon.	21
§ 5. — La vaccine Pasteurienne	23
§ 6. — Conclusion.	27
CHAPITRE II. — <i>L'Immunité naturelle et l'Immunité acquise.</i>	29
§ 1. — L'Immunité chez les végétaux.	29
§ 2. — L'Immunité chez les animaux.	30
§ 3. — L'Immunité naturelle chez l'homme	33
§ 4. — L'Immunité acquise chez l'homme.	40
§ 5. — Conclusion	40
CHAPITRE III. — <i>Les théories chimiques de l'Immunité.</i>	44
§ 1. — Théorie de la soustraction de substances ou épuisement du milieu	44
§ 2. — Théorie de l'addition de substances ou de la pro- duction de substances nuisibles.	46
§ 3. — Examen des deux théories.	48
CHAPITRE IV. — <i>Les théories biologiques de l'Immunité.</i>	56
§ 1. — Les théories cellulaires.	56
§ 2. — La théorie de la phagocytose.	59

§ 3. — Examen de la théorie phagocytaire.	63
CHAPITRE V. — <i>Les théories biologiques de l'Immunité</i>	68
§ 1. — Les théories humorales.	68
§ 2. — La théorie bactéricide des humeurs	68
§ 3. — Examen de la théorie bactéricide.	71
§ 4. — La théorie atténuante des humeurs	76
§ 5. — Examen de la théorie atténuante	81
§ 6. — La théorie antitoxique des humeurs	85
§ 7. — Examen de la théorie antitoxique.	86
§ 8. — Considérations générales sur les théories biologiques	88
CHAPITRE VI. — <i>Le mécanisme de l'Immunité</i>	91
§ 1. — Immunité naturelle contre les microbes.	92
§ 2. — Immunité naturelle contre les toxines.	96
§ 3. — Immunité acquise contre les microbes	98
§ 4. — Immunité acquise contre les toxines.	102
CONCLUSIONS	104
BIBLIOGRAPHIE	108

